

维利西呱在心力衰竭治疗中的研究进展

居昊 吴钢

(武汉大学人民医院心内科, 湖北 武汉 430060)

【摘要】 全球现有 6 000 多万人罹患慢性心力衰竭, 尽管针对这类患者的药物研究不断取得突破, 但射血分数降低的心力衰竭患者的死亡和住院风险仍很高。在心力衰竭发生过程中, NO-sGC-cGMP 通路活性降低是疾病进展的重要机制。新型药物维利西呱直接刺激可溶性鸟苷酸环化酶, 修复 NO-sGC-cGMP 通路, 从而保护心脏, 改善心力衰竭患者的症状和预后。现就维利西呱的机制及目前的应用现状做一综述。

【关键词】 维利西呱; 慢性心力衰竭; NO-sGC-cGMP 通路

【DOI】 10. 16806/j. cnki. issn. 1004-3934. 2023. 08. 010

Vericiguat in Treatment of Heart Failure

JU Hao, WU Gang

(Department of Cardiology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei, China)

【Abstract】 More than 60 million patients worldwide are suffered from chronic heart failure. Although drug research on heart failure patients has made a major breakthrough, the risk of death and hospitalization of heart failure patients with reduced ejection fraction is still high. In patients with heart failure, the activity of NO-sGC-cGMP pathway decreases, which does damage to the heart and blood vessels. The new drug called vericiguat directly stimulates sGC and repairs the NO-sGC-cGMP pathway to protect the heart and improve the symptoms and prognosis of patients with heart failure. Now, this article reviews the mechanism and current application status of vericiguat.

【Key words】 Vericiguat; Chronic heart failure; NO-sGC-cGMP pathway

心血管疾病目前仍是全球范围内损害人体健康的主要原因。慢性心力衰竭 (chronic heart failure, CHF) 作为多种心血管疾病的终末阶段, 全球约有 6 000 多万人罹患此病^[1-2]。CHF 治疗方案自 20 世纪 90 年代以来逐步发展并不断改进, 从过去的“金三角”方案 (血管紧张素转化酶抑制剂、 β 受体阻滞剂和醛固酮受体拮抗剂), 到现在血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂、钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂也开始大规模应用。尽管 CHF 的治疗方案不断更新, 但患者的 5 年死亡率仍约为 50%^[3]。

维利西呱作为新型抗心力衰竭药物为治疗 CHF 提供了新的选择, 被称为心力衰竭治疗史上新的里程碑, 临床上可显著改善患者心力衰竭充血症状及预后, 得到了欧美指南的一致认可。现就维利西呱的研究进展做一综述。

1 维利西呱在 CHF 中的治疗机制

心力衰竭的发病机制尚未阐明, 公认的机制有神经体液因素、炎症风暴、内皮细胞功能障碍等。其中,

内皮细胞功能障碍在心力衰竭发病中作用巨大, 在心力衰竭患者中, 可有原发或继发性血管内皮功能障碍, 最终导致血管内皮渗透性增高, 血管收缩-舒张功能平衡紊乱等。其中, 一氧化氮 (nitric oxide, NO) 是内皮细胞分泌的内源性物质, 对正常的内皮细胞功能及生物体内生理活动有重要调控作用。

在正常内皮细胞中, L-精氨酸通过一氧化氮合酶合成 NO。随后 NO 扩散到血管平滑肌细胞中, 与可溶性鸟苷酸环化酶 (soluble guanylate cyclase, sGC) 的血红蛋白亚基结合, 并催化三磷酸鸟苷转化为细胞内第二信使环磷酸鸟苷 (cyclic guanosine monophosphate, cGMP)。作为第二信使, cGMP 可与 cGMP 依赖性蛋白激酶、环核苷酸门控离子通道和 cGMP 调节的磷酸二酯酶 (phosphodiesterase, PDE) 相互作用介导各种生理作用^[4]。

2 维利西呱的药理学作用

2.1 维利西呱的药物代谢动力学

维利西呱是一种弱碱性药物^[5], 显示出极好的口

服生物利用度和较长的半衰期(18~22 h)^[6]。在代谢方面,通过 UGT1A9 和 UGT1A1 的葡萄糖醛酸途径是维利西呱生物转化的主要途径,而通过细胞色素 P450 介导的代谢很少(<5%)。因此,与其他药物发生药物代谢动力学相互作用的风险很低。

2.2 维利西呱的药效动力学

2.2.1 维利西呱促进 cGMP 产生

维利西呱是一种通过直接和间接刺激 sGC 来产生 cGMP 的药物。维利西呱拥有典型的 sGC 刺激剂特性,可不依赖 NO 而刺激 sGC 促进 cGMP 产生。维利西呱刺激 sGC 的效力很高,较基线相比可增加 30~40 倍^[7]。不仅如此,维利西呱同时也增加 sGC 对 NO 的敏感性^[8],可与 NO 协同作用增加 cGMP 的浓度^[9]。由于心力衰竭患者的内皮功能常发生障碍,所以在 NO 生成相对不足的情况下,维利西呱通过双重机制促进 cGMP 的产生,调节血管硬度^[10],加强心肌收缩力^[11-12],从而改善心力衰竭患者的预后。

2.2.2 维利西呱可改善心肌重构

维利西呱能减少心脏缺血再灌注后的心脏重构。在缺血再灌注小鼠模型中,在再灌注前 2 min 给予小鼠维利西呱,通过 WGA 染色观察心肌细胞,与未给药组相比,维利西呱治疗组小鼠心肌微循环开放明显,心肌细胞形态相对完整,梗死面积较小,心功能显著提高,且维利西呱不直接影响细胞凋亡或细胞活力^[13]。

维利西呱可抗心肌纤维化。在主动脉缩窄的大鼠模型中,给药组用维利西呱口服治疗(2 mg/kg) 14 d,与未给药组相比,给药组大鼠左心室肌成纤维细胞减少了 88%,心肌内冠状动脉周围胶原面积减少 30%^[14-15]。

2.2.3 维利西呱可改善血管重构

维利西呱可抑制血管收缩。在离体血管实验中,维利西呱可明显抑制兔隐静脉、兔主动脉和猪冠状动脉的收缩,也在大鼠离体心脏 Langendorff 模型中证实了维利西呱可降低冠状动脉高灌注压力且对心率、左心室舒张压和收缩力均无影响^[9,16]。

有研究^[17]在高血压犬中观察主动脉波反射指数以判断血管僵硬度。在使用闭塞右肾动脉的方式建立狗肾性高血压模型后,对每只动物进行安慰剂或维利西呱治疗。在给药 12 h 内,通过遥测装置记录清醒动物的血流动力学,主要指标为增强指数和反射幅度,其是反映动脉功能和心室-动脉互作关系且与心血管风险相关的重要生理指标,也是 CHF 治疗预后指标之一。结果发现,与基线相比,维利西呱对平均动脉压和舒张压无明显影响但增强指数和反射幅度从给

药的第 1 个小时开始降低^[18]。在平均动脉压无改变的情况下,主动脉波反射指数异常意味着维利西呱对阻力小动脉无影响。

2.2.4 维利西呱可降低炎症反应

炎症反应在 CHF 的进展中作用巨大,其通过各种通路影响心力衰竭预后^[19]。已有研究^[20-21]证明,维利西呱在白细胞介素-1 β 诱导的白细胞聚集和黏附的小鼠模型中通过抑制 P 选择素表达和白细胞募集发挥抗炎作用。

在 II 期的 SOCRATES-REDUCED 研究^[22]中,评估在给药 12 周后血清高敏 C 反应蛋白和尿酸水平的变化后发现,与基线相比维利西呱治疗组的高敏 C 反应蛋白和尿酸水平更低,且呈剂量依赖性。高敏 C 反应蛋白作为系统性炎症的标志物,与心肌梗死和心力衰竭等疾病的严重程度和预后密切相关^[23]。而心力衰竭患者尿酸水平常升高,尿酸水平也和心力衰竭严重程度和预后相关^[24],这项研究证实了维利西呱可降低全身炎症反应从而改善心力衰竭患者预后。

3 维利西呱治疗射血分数降低的心力衰竭的临床试验

在维利西呱的 I 期临床试验中,共进行了 6 项研究,选取的受试者是健康志愿者,目的是评估维利西呱的安全性、耐受性、药效动力学和药物代谢动力学。在 I 期临床试验^[25]中,分别对 1.25~10 mg 的剂量进行了安全性验证。结果发现,最常见的药物相关不良反应是神经系统反应(头痛、头晕、低血压)或消化系统反应(消化不良、恶心),这可能与维利西呱舒张血管和胃肠道平滑肌的作用有关。维利西呱是一种低清除率药物,在血清中主要和白蛋白结合。维利西呱在体外不会抑制主要的细胞色素 P450 酶、尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶或转运蛋白(如 P 糖蛋白),所以和其他药物互相影响的可能性很低。评估了维利西呱与 CHF 患者常用药物如血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂、华法林、阿司匹林、地高辛等的相互作用后发现,维利西呱与这些药物之间未发现药效动力学和药物代谢动力学的相互作用,和其他药物同时使用时不需调整维利西呱的用量^[26]。

在 II 期临床试验中,SOCRATES 研究包括两项研究。在 SOCRATES-REDUCED 试验中纳入了 456 例射血分数降低的心力衰竭患者,入选标准为:左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF) <45%;纽约心功能分级 II~IV 级;在 4 周内出现心力衰竭加重,有充血性心力衰竭的症状或体征,需使用利尿剂治疗的患者;如为窦性心律则脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP) ≥ 300 pg/mL 或 N 末端脑钠肽前体(N-

terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP) $\geq 1\,000$ pg/mL; 如为心房颤动(房颤)心律则 BNP ≥ 500 pg/mL 或 NT-proBNP $\geq 1\,600$ pg/mL。患者随机分为 4 组,安慰剂组 92 例,不同剂量的维利西呱组每组 91 例(1.25 mg、2.5 mg、5 mg 和 10 mg),主要终点定义为从基线到 12 周 NT-proBNP 的水平。研究发现,在 12 周的时间内,与安慰剂组相比,高剂量的维利西呱组的 NT-proBNP 水平显著降低。且对主要终点的二次分析表明,维利西呱的剂量越大,NT-proBNP 的水平越低,这说明了维利西呱的疗效有剂量依赖性,在 10 mg 时达峰。超声心动图分析显示,与安慰剂组相比,维利西呱 10 mg 组的患者在进行干预后 LVEF 增加,但两组的左心室舒张末期容积或左心室收缩末期容积变化无显著差异^[27]。维利西呱治疗组严重不良事件的发生率也略低^[27]。由此可见,10 mg 的维利西呱治疗在不引起更高的不良反应发生率的同时能达到更好的治疗效果。

Ⅲ期临床试验 VICTORIA 试验,招募了 5 050 例受试者,入选标准为年龄 > 18 岁;纽约心功能分级 II ~ IV 级;LVEF $< 45\%$;最近发生了心力衰竭恶化,需接受利尿剂治疗;如为窦性心律则 BNP ≥ 300 pg/mL 或 NT-proBNP $\geq 1\,000$ pg/mL,如为房颤心律则 BNP ≥ 500 pg/mL 或 NT-proBNP $\geq 1\,600$ pg/mL。将因心血管原因死亡或首次因心力衰竭住院作为复合主要终点,将主要终点的组成部分作为次要终点。随机分组前 30 d 内,入组患者的估算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)为 $15\text{ mL}/(\text{min}\cdot 1.73\text{ m}^2)$,平均 LVEF 为 29%,所有患者均会接受心力衰竭指南指导的标准化治疗^[28-29]。在此之后,将患者随机分为安慰剂组或维利西呱组,逐渐增加剂量至每日 10 mg。研究表明,维利西呱组的 897 例患者和安慰剂组的 972 例患者出现了主要终点。维利西呱组的 957 例患者和安慰剂组的 1 032 例患者出现了次要终点^[29]。

4 维利西呱治疗射血分数保留的心力衰竭的临床试验

该领域已发表了两项主要临床试验:Ⅱ期研究 SOCRATES-PRESERVED 试验^[30]和Ⅲ期临床试验 VITALITY^[31]。Ⅱ期 SOCRATES-PRESERVED 试验,旨在分析 4 种不同剂量的维利西呱治疗 12 周的安全性、耐受性和药理学特性。研究对象为 477 例有症状的 CHF 患者,入选标准为:LVEF $\geq 45\%$;纽约心功能分级 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;如为窦性心律则 BNP ≥ 100 pg/mL 或 NT-proBNP ≥ 300 pg/mL;如为房颤心律则 BNP ≥ 200 pg/mL 或 NT-proBNP \geq

600 pg/mL。将患者随机分为 4 组,安慰剂组和不同剂量的维利西呱治疗组,主要终点定义为从基线到 12 周 NT-proBNP 水平和左心房容积的变化。与安慰剂组相比,维利西呱治疗组的 NT-proBNP 水平和左心房容积无显著差异。但根据堪萨斯市心肌病问卷评估,与安慰剂组相比,使用两种最高剂量维利西呱治疗的生活质量和健康状况有所改善。

VITALITY 研究纳入了 789 例射血分数保留的心力衰竭(heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF)患者,入选标准为:LVEF $\geq 45\%$;纽约心功能分级 II ~ III 级;前 6 个月出现心力衰竭加重症状或体征,需住院或门诊静脉注射利尿剂且 BNP 水平升高。在这项随机研究中,分为三个组,其中两组分别使用了 15 mg 和 10 mg 的维利西呱,另一组使用了安慰剂。治疗 24 周后,维利西呱组和安慰剂组在堪萨斯市心肌病问卷评分或 6 分钟步行试验方面无显著差异^[32]。到目前为止,尚无大规模的Ⅲ期 HFpEF 试验明确测试药物介导的 cGMP 活性增加的效果,就现有的临床试验来说,无论是在各项生物学指标或生活质量问卷评分方面,维利西呱治疗 HFpEF 患者的效果并不明显,还需进一步研究。

5 维利西呱治疗心力衰竭合并房颤患者的亚组分析

在 VICTORIA 试验^[29]中,将其中 5 010 例患者根据基线心电图分为三组:无已知房颤史组($n = 2\,661$)、有已知房颤史组($n = 992$)和随机心电图上检测出房颤组($n = 1\,357$)。无论受试者在基线时的房颤状态如何,维利西呱对复合主要终点及次要终点都表现出巨大收益。对新发房颤患者,随机分组后 345 例患者出现新发房颤,其中 163 例属于无已知房颤史组,182 例属于仅房颤病史,但接受维利西呱和安慰剂治疗的患者新发房颤的发生率无统计学差异。单独的房颤病史预示着心血管死亡的风险增加,随访期间出现的新发房颤也与更高的预后风险相关,但其发生不受维利西呱的影响。总之,维利西呱似乎不能在心力衰竭患者中减少房颤的发生,也不能阻断房颤和心力衰竭的恶性关联。

6 维利西呱临床应用现况

和其他作用于 NO-sGC-cGMP 通路的药物比较,维利西呱的作用明显优于 NO 补充剂和 5 型磷酸二酯酶(phosphodiesterase 5, PDE5)抑制剂。既往曾尝试通过硝酸盐作为 NO 供体,希望通过细胞外补充 NO,但血管对硝酸盐存在耐受性,且长期使用硝酸盐治疗增加内皮素的表达引起氧化应激,导致内皮功能障碍加重,对心力衰竭患者的疗效逐渐变差^[33-34]。而促进 cGMP 产生生理作用的 PDE5 抑制剂,由于 PDE5 通常

在心力衰竭患者的心脏中受损^[35],故通过 PDE5 抑制剂减少降解 cGMP 的效用并不明显^[36]。

对于轻中度肾功能不全患者,不需调整维利西呱用量。然而,尚无大规模临床试验研究维利西呱在重度肾功能不全或重度肝功能不全患者的作用,也未研究维利西呱对透析患者的收益。如今,欧盟暂不推荐在这些患者中使用维利西呱^[37]。维利西呱的益处独立于其他的心力衰竭治疗,这意味着维利西呱可独立于患者的基线治疗使用^[38]。

维利西呱禁止与其他 sGC 刺激剂(如利奥西呱)同时使用,这会导致症状性低血压发生率增高。在欧盟,收缩压 < 100 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 3 kPa) 的患者不考虑使用维利西呱^[39]。

7 总结

维利西呱对射血分数降低的心力衰竭的疗效和安全性已得到肯定,也已开始在临床上使用,但对于 HFpEF 的治疗价值仍存在争议。由于维利西呱可改善血管重构,一些 HFpEF 亚型可能受益于维利西呱,特别是那些血管僵硬的患者。然而,在 HFpEF 患者中,维利西呱的作用仍有限^[39],是否能改善 HFpEF 患者的生活质量和健康状况结论也不统一。

2021 年欧洲心脏病学会颁布的《2021ESC 急性和慢性心力衰竭诊断和治疗指南》^[40]中明确,在使用“金三角”疗法或其他治疗完备之后,维利西呱被建议作为仍有症状的心力衰竭患者的二线治疗。且维利西呱的适用性很广,安全性可靠,很少影响其他药物的代谢或作用,也能在肾功能不全的患者中使用。在中国 CHF 患者数目不断增加及病死率高的情况下,维利西呱有望显著改善患者的临床症状,有效地降低心血管疾病死亡率,改善患者预后。

参考文献

- [1] McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC[J]. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 2022, 75(6): 523.
- [2] Groenewegen A, Rutten FH, Mosterd A, et al. Epidemiology of heart failure[J]. *Eur J Heart Fail*, 2020, 22(8): 1342-1356.
- [3] Pierce JB, Li Z, Greiner MA, et al. Adoption of sacubitril/valsartan among patients with heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction: the get with the guidelines—Heart failure registry[J]. *Circ Heart Fail*, 2023, 16(1): e010176.
- [4] 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.
- [5] Boettcher M, Gerisch M, Lohmeyer 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.
- [6] 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.
- [7] Varela-Chinchilla CD, Sánchez-Mejía DE, Trinidad-Calderón PA. Congenital heart disease: the state-of-the-art on its pharmacological therapeutics[J]. *J Cardiovasc Dev Dis*, 2022, 9(7): 201.
- [8] Sandner P. From molecules to patients: exploring the therapeutic role of soluble guanylate cyclase stimulators[J]. *Biol Chem*, 2018, 399(7): 679-690.
- [9] Follmann M, Ackerstaff J, Redlich G, et al. Discovery of the soluble guanylate cyclase stimulator vericiguat (BAY 1021189) for the treatment of chronic heart failure[J]. *J Med Chem*, 2017, 60(12): 5146-5161.
- [10] Zern EK, Ho JE, Panah LG, et al. Exercise intolerance in heart failure with preserved ejection fraction: arterial stiffness and abnormal left ventricular hemodynamic responses during exercise[J]. *J Card Fail*, 2021, 27(6): 625-634.
- [11] Kemp-Harper BK, Velagic A, Paolocci N, et al. Cardiovascular therapeutic potential of the redox siblings, nitric oxide (NO•) and nitroxyl (HNO), in the setting of reactive oxygen species dysregulation[J]. *Handb Exp Pharmacol*, 2021, 264: 311-337.
- [12] Hulot JS, Trochu JN, Donal E, et al. Vericiguat for the treatment of heart failure: mechanism of action and pharmacological properties compared with other emerging therapeutic options[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2021, 22(14): 1847-1855.
- [13] Cai Y, Zhang B, Shalamu A, et al. Soluble guanylate cyclase (sGC) stimulator vericiguat alleviates myocardial ischemia-reperfusion injury by improving microcirculation[J]. *Ann Transl Med*, 2022, 10(12): 662.
- [14] Masuyama H, Tsuruda T, Sekita Y, et al. Pressure-independent effects of pharmacological stimulation of soluble guanylate cyclase on fibrosis in pressure-overloaded rat heart[J]. *Hypertens Res*, 2009, 32(7): 597-603.
- [15] Rosa I, Fioretto BS, Romano E, et al. The soluble guanylate cyclase stimulator BAY 41-2272 attenuates transforming growth factor beta1-induced myofibroblast differentiation of human corneal keratocytes[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(23): 15325.
- [16] Naesheim T, How OJ, Myrnes T. The effect of Riociguat on cardiovascular function and efficiency in healthy, juvenile pigs[J]. *Physiol Rep*, 2020, 8(17): e14562.
- [17] Desbiens LC, Goulamhoussen N, Fortier C, et al. Enhancing central blood pressure accuracy through statistical modeling: a proof-of-concept study[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 1048507.
- [18] Boden K, Sandner P, Roessig L, et al. Vericiguat improves aortic wave reflection parameters in a new preclinical model of hypertension[J]. *Circ Heart Fail*, 2022, 15(1): e008735.
- [19] Fu H, Zhang J, Cai Q, et al. Pleiotropic roles of atrial natriuretic peptide in anti-inflammation and anti-cancer activity[J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(16): 3981.
- [20] Ahluwalia A, Foster P, Scotland RS, et al. Antiinflammatory activity of soluble guanylate cyclase: cGMP-dependent down-regulation of P-selectin expression and leukocyte recruitment[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004, 101(5): 1386-1391.
- [21] Ataei Ataabadi E, Golshiri K, Jüttner AA, et al. Soluble guanylate cyclase activator BAY 54-6544 improves vasomotor function and survival in an accelerated ageing mouse model[J]. *Aging Cell*, 2022, 21(9): e13683.
- [22] Kramer F, Voss S, Roessig L, et al. Evaluation of high-sensitivity C-reactive protein and uric acid in vericiguat-treated patients with heart failure with reduced ejection fraction[J]. *Eur J Heart Fail*, 2020, 22(9): 1675-1683.
- [23] Suthahar N, Lau ES, Blaha MJ, et al. Sex-specific associations of cardiovascular

- risk factors and biomarkers with incident heart failure[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 76(12):1455-1465.
- [24] Saito Y, Tanaka A, Node K, et al. Uric acid and cardiovascular disease: a clinical review[J]. *J Cardiol*, 2021, 78(1):51-57.
- [25] 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.
- [26] Boettcher M, Loewen S, Gerrits M, et al. Pharmacodynamic and pharmacokinetic interaction profile of vericiguat: results from three randomized phase I studies in healthy volunteers[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2021, 60(3):337-351.
- [27] 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.
- [28] 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: the VICTORIA trial[J]. *JACC Heart Fail*, 2018, 6(2):96-104.
- [29] 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.
- [30] 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.
- [31] 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.
- [32] Bedawi EO, Ricciardi S, Hassan M, et al. ERS/ESTS statement on the management of pleural infection in adults [J]. *Eur Respir J*, 2023, 61(2):2201062.
- [33] Sarmah N, Nauli AM, Ally A, et al. Interactions among endothelial nitric oxide synthase, cardiovascular system, and nociception during physiological and pathophysiological states[J]. *Molecules*, 2022, 27(9):2835.
- [34] Liu T, Schroeder H, Power GG, et al. A physiologically relevant role for NO stored in vascular smooth muscle cells: a novel theory of vascular NO signaling [J]. *Redox Biol*, 2022, 53:102327.
- [35] Rainer PP, Kass DA. Old dog, new tricks: novel cardiac targets and stress regulation by protein kinase G[J]. *Cardiovasc Res*, 2016, 111(2):154-162.
- [36] Karna KK, Choi BR, Kim CY, et al. Rubus occidentalis and ellagic acid affect the contractility of penile corpus cavernosum smooth muscle through the nitric oxide-cyclic guanosine monophosphate and cyclic adenosine 3',5'-monophosphate signaling pathway[J]. *J Clin Med*, 2022, 11(10):2947.
- [37] Kang C, Lamb YN. Vericiguat: a review in chronic heart failure with reduced ejection fraction[J]. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2022, 22(4):451-459.
- [38] 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 (Barc)*, 2022, 222(6):359-369.
- [39] Vannuccini F, Campora A, Barilli M, et al. Vericiguat in heart failure: characteristics, scientific evidence and potential clinical applications [J]. *Biomedicine*, 2022, 10(10):2471.
- [40] 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.

收稿日期:2023-01-11

(上接第 708 页)

- [25] Selvaraj S, Kelly DP, Margulies KB. Implications of altered ketone metabolism and therapeutic ketosis in heart failure [J]. *Circulation*, 2020, 141(22):1800-1812.
- [26] Santos-Gallego CG, Requena-Ibanez JA, San Antonio R, et al. Empagliflozin ameliorates adverse left ventricular remodeling in nondiabetic heart failure by enhancing myocardial energetics [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73(15):1931-1944.
- [27] Verma S, Rawat S, Ho KL, et al. Empagliflozin increases cardiac energy production in diabetes: novel translational insights into the heart failure benefits of SGLT2 inhibitors[J]. *JACC Basic Transl Sci*, 2018, 3(5):575-587.
- [28] Liu Y, Wu M, Xu B, et al. Empagliflozin alleviates atherosclerosis progression by inhibiting inflammation and sympathetic activity in a normoglycemic mouse model[J]. *J Inflamm Res*, 2021, 14:2277-2287.
- [29] Yu YW, Que JQ, Liu S, et al. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor of dapagliflozin attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury by limiting NLRP3 inflammasome activation and modulating autophagy[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8:768214.
- [30] Li X, Römer G, Kerindongo RP, et al. Sodium glucose co-transporter 2 inhibitors ameliorate endothelium barrier dysfunction induced by cyclic stretch through inhibition of reactive oxygen species[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(11):6044.
- [31] Ma L, Zou R, Shi W, et al. SGLT2 inhibitor dapagliflozin reduces endothelial dysfunction and microvascular damage during cardiac ischemia/reperfusion injury through normalizing the XO-SERCA2-CaMK II-cofilin pathways [J]. *Theranostics*, 2022, 12(11):5034-5050.
- [32] Zou R, Shi W, Qiu J, et al. Empagliflozin attenuates cardiac microvascular ischemia/reperfusion injury through improving mitochondrial homeostasis [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2022, 21(1):106.
- [33] Zhang Y, Lin X, Chu Y, et al. Dapagliflozin: a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, attenuates angiotensin II-induced cardiac fibrotic remodeling by regulating TGFβ1/Smad signaling[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2021, 20(1):121.
- [34] Packer M. Molecular, cellular, and clinical evidence that sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors act as neurohormonal antagonists when used for the treatment of chronic heart failure [J]. *J Am Heart Assoc*, 2020, 9(16):e016270.
- [35] Lahnwong S, Palee S, Apaijai N, et al. Acute dapagliflozin administration exerts cardioprotective effects in rats with cardiac ischemia/reperfusion injury [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2020, 19(1):91.
- [36] Maruyama T, Takashima H, Oguma H, et al. Canagliflozin improves erythropoiesis in diabetes patients with anemia of chronic kidney disease[J]. *Diabetes Technol Ther*, 2019, 21(12):713-720.
- [37] Uthman L, Nederlof R, Eerbeek O, et al. Delayed ischaemic contracture onset by empagliflozin associates with NHE1 inhibition and is dependent on insulin in isolated mouse hearts[J]. *Cardiovasc Res*, 2019, 115(10):1533-1545.

收稿日期:2022-12-12