

维立西呱在慢性心力衰竭患者中治疗效果的研究现状

唐甜甜 李玉子^(通讯作者)

(延边大学附属医院(延边医院) 吉林省延吉市 133000)

【摘要】慢性心力衰竭(CHF)是各类心血管病终末阶段,以心肌收缩异常、循环淤血、组织灌注不足为主要表现,发病率、再住院率与死亡率居高不下。目前心衰标准“新四联”方案可改善患者预后,但部分患者病情反复,仍存较高残余风险。维立西呱是新型sGC刺激剂,通过双重机制修复受损NO-sGC-cGMP信号通路,开辟了心衰治疗新靶点。本文总结近年国内外临床试验、指南及真实世界研究,从作用机制、药代、临床疗效、安全耐受性、用药要点、现存争议与发展前景等方面系统综述该药在慢性心衰中的研究现状,为临床用药及科研提供参考。

【关键词】维立西呱;慢性心力衰竭;可溶性鸟苷酸环化酶;NT-proBNP

Current Research Status on the Therapeutic Effects of Vilitiximab in Patients with Chronic Heart Failure

Tang Tiantian Li Yu^{zi} (Corresponding Authors)

(Affiliated Hospital of Yanbian University (Yanbian Hospital), Yanji City, Jilin Province 133000)

[Abstract] Chronic heart failure (CHF) represents the terminal stage of various cardiovascular diseases, characterized primarily by abnormal myocardial contraction and relaxation, circulatory congestion, and inadequate tissue perfusion. Its incidence, rehospitalization rate, and mortality remain persistently high. The current standard "New Four-in-One" treatment regimen can improve patient prognosis; however, some patients experience disease recurrence and still face significant residual risks. Vilitiximab is a novel sGC agonist that repairs the impaired NO-sGC-cGMP signaling pathway through a dual mechanism, establishing a new therapeutic target for heart failure. This article summarizes recent domestic and international clinical trials, guidelines, and real-world studies to provide a systematic review of the drug's research status in chronic heart failure, covering its mechanisms of action, pharmacokinetics, clinical efficacy, safety and tolerability, key administration considerations, existing controversies, and future prospects, thereby offering insights for clinical practice and research.

[Key words] Velixegib; chronic heart failure; soluble guanylate cyclase; NT-proBNP

1 引言

慢性心力衰竭是一类以心脏结构和功能异常为核心表现的临床综合征,主要病理生理机制包括神经内分泌失调、心肌重塑、血管内皮损伤及NO-sGC-cGMP信号通路障碍等^[1]。美国心脏协会2023年流行病学数据显示,全球慢性心力衰竭患病率持续上升,患者年度再入院率与心血管死亡率居高不下,且疾病呈年轻化、重症化发展趋势,显著加重了全球公共卫生与社会家庭的医疗负担^[2]。目前临床传统治疗以调控神经内分泌系统为主,ACEI、ARB、 β 受体阻滞剂等药物可有效降低患者死亡及再入院风险。现阶段标准化的“新四联”疗法,通过ARNI、 β 受体阻滞剂、MRA及SGLT2i联合用药,进一步改善了患者远期预后,但临床仍有30%~40%的患者病情反复进展,存在不可忽视的残余治疗风险^[1,3]。现有研究证实,NO-sGC-cGMP信号通路功能障碍是推动慢性心力衰竭进展的关键因素,该通路受损会引发血管舒张障碍、心肌纤维化及心肌细胞肥大等病理改变。sGC作为该通路的核心限速酶,其活性下降是通路功能异常的核

心诱因,靶向激活sGC已成为慢性心力衰竭新型治疗靶点^[3]。维立西呱是新一代口服长效sGC刺激剂,可直接激活sGC并提升其对NO的敏感性,修复受损信号通路,发挥保护血管内皮、抑制心肌纤维化、延缓心室重构的作用^[4]。VICTORIA、VICTOR等多项大型临床研究为其临床应用提供了充足循证依据。本文系统梳理相关研究成果,旨在为慢性心力衰竭的临床治疗与后续科研提供参考。

2 维立西呱治疗慢性心力衰竭的临床疗效研究

近年国内外多项研究探究维立西呱治疗慢性心力衰竭(CHF),核心为VICTORIA、VICTOR两项研究,辅以多项II期试验、亚组分析与真实世界研究。各类研究证实,在标准治疗上加用维立西呱,能改善CHF患者预后,减少心血管死亡与心衰再住院风险。

2.1 VICTORIA研究

VICTORIA研究是支撑维立西呱临床应用的核心循证依据,为一项国际多中心、随机、双盲、安慰剂对照的III期

临床试验。该研究由拜耳和默克联合发起,在欧洲、日本、中国、美国等42个国家的600余个医疗中心开展,研究结果于2020年3月在第69届美国心脏病学科学年会暨2020年世界心脏病学大会公布,同期发表于《新英格兰医学杂志》。研究共纳入5050例近期存在心衰加重、左心室射血分数 $<45\%$ 的慢性心力衰竭患者,所有受试者均接受“新四联”或“金三角”规范化标准抗心衰治疗。患者被随机分为维立西呱组(2526例)与安慰剂组(2524例),维立西呱以2.5mg每日一次为起始剂量,每2周依据患者耐受性调整剂量,逐步滴定至10mg每日一次的目标剂量,研究治疗周期中位数为10.8个月。该研究以心血管死亡或首次心衰住院为主要复合终点,同时设置首次心衰住院、总体心衰住院、全因死亡或心衰住院复合终点、心血管死亡、全因死亡等多项次要终点。研究结果显示,相较于安慰剂组,维立西呱组患者主要复合终点风险显著降低10%(HR=0.90,95%CI:0.82~0.98, $P=0.019$),绝对风险降低4.2/100患者年,即每年干预24例患者即可预防1例主要终点事件,临床获益明确。次要终点结果表明,维立西呱可显著降低患者首次心衰住院风险、总体心衰住院风险及全因死亡或心衰住院复合终点风险;但心血管死亡与全因死亡风险仅呈现降低趋势,未达到统计学差异^[4,5]。研究结果显示维立西呱显著降低了复合终点事件及心力衰竭住院风险,但对单独心血管死亡风险无显著影响。亚组分析显示,维立西呱的治疗获益具备广泛一致性,在接受ARNI治疗、NYHA III级、不同年龄、性别、种族及肾功能水平等多数预设亚组中,均可稳定降低主要复合终点风险。基于NT-proBNP基线水平的分层分析显示,患者治疗获益主要集中于基线NT-proBNP水平偏低的前三分位人群,其主要复合终点风险可降低18%~27%,证实早期干预获益更显著。此外,该研究受试者的基线NT-proBNP水平与主要终点年事件发生率显著高于同期其他心衰研究,证实入组患者为高危慢性心衰人群,在此高危群体中取得的阳性结果,进一步提升了维立西呱的临床应用价值^[6]。

2.2 VICTOR 研究

VICTOR是一项覆盖36个国家、482个研究中心的III期双盲、安慰剂对照临床试验,作为VICTORIA研究的重要拓展与验证,充实了维立西呱全球循证证据^[7,8]。研究纳入 ≥ 18 岁、LVEF $\leq 40\%$ 、近6个月无心衰住院、近3个月未使用静脉利尿剂的HFrEF受试者,按1:1随机分为维立西呱目标剂量10mg组与安慰剂组,主要终点为心血管死亡或首次心衰住院的时间。结果显示,维立西呱可显著降低心血管死亡风险,但未能明显改善复合终点与心衰住院率。汇总VICTORIA与VICTOR数据可见,在病情严重程度、基础用药各异的广泛HFrEF人群中,标准抗心衰治疗联合维立西呱,可在常规指南药物基础上进一步降低心衰住

院与死亡风险,带来额外临床获益^[8]。

2.3 II期临床试验

SOCRATES-Reduced是VICTORIA之前开展的II期临床试验,为维立西呱剂量筛选提供重要依据。该试验为随机双盲、安慰剂对照的多剂量探索研究,共入组456例近期心衰恶化的HFrEF患者,92例设为安慰剂组,其余分1.25mg、2.5mg、5mg、10mg四种每日给药剂量,疗程12周,主要观察指标为NT-proBNP变化^[9]。研究证实各剂量均可显著降低NT-proBNP,改善心室负荷与心肌损伤;受试者耐受性良好,无严重不良反应、肝肾功能损害及重度低血压,初步证实维立西呱疗效确切、短期用药安全^[9]。

2.4 真实世界研究

维立西呱临床推广后,多项真实世界研究陆续开展,弥补随机临床试验入组标准严苛的不足,印证其真实诊疗环境下的疗效与安全性。欧洲一项研究纳入1200例高危CHF患者,85%已采用新四联规范治疗,6个月随访提示患者NT-proBNP、NYHA心功能显著改善,心衰再住院率、全因死亡率分别下降18%、15%,结论与VICTORIA相符。国内真实世界研究表明,维立西呱联合新四联可提升HFrEF患者LVEF、减少心衰再住院,药物耐受性佳,多用于规范治疗后仍有症状、曾心衰住院的高危患者^[10]。

3 维立西呱在慢性心力衰竭治疗中的临床应用要点

结合指南推荐与临床证据,维立西呱适用于近期心衰加重、LVEF $<45\%$ 、NYHA II~IV级且已接受“新四联”或“金三角”规范治疗的CHF患者,临床优先选用在ARNI/ACEI/ARB、 β 受体阻滞剂、MRA、SGLT2i规范用药后仍有症状、近期心衰住院或急诊、标准治疗效果差或无法耐受足量药物的高危人群。该药为口服制剂,需从小剂量逐步滴定:起始2.5mg每日晨起随餐服用,每2周耐受良好可倍增剂量至目标10mg每日1次;发生症状性低血压或收缩压 <90 mmHg时酌情减量或暂停用药。特殊人群方面,老年人、轻中度肝功能不全及eGFR ≥ 15 mL/min/1.73m²患者起始剂量不变,但加量需谨慎;eGFR15~30 mL/min/1.73m²重度肾损伤患者每日用量不超过2.5mg,eGFR <15 mL/min/1.73m²、透析及重度肝功能不全患者不推荐使用。

4 维立西呱安全性、耐受性及用药注意事项

低血压是维立西呱最常见不良反应。VICTORIA研究显示,维立西呱组低血压发生率16.4%,安慰剂组为14.9%;直立性低血压发生率分别为1.3%、1.0%,症状性低血压为

9.1%、7.9%，组间差异无统计学意义，提示该药所致低血压程度轻微、耐受性佳。低血压与其血管舒张作用相关，多见于剂量调整期，临床遵循小剂量起始、逐步滴定的用药原则，可有效降低低血压发生风险^[4]。该药其他常见不良反应包括头晕（约5%）、贫血（约7%）及恶心、消化不良、呕吐、胃食管反流等胃肠道反应，上述反应多为轻度，一般无需停药，经对症干预或剂量调整后即可缓解^[4]。根据药物说明书及相关指南，维立西呱禁忌人群为对本品及辅料过敏者、合用其他可溶性鸟苷酸环化酶刺激剂者以及孕妇。育龄女性用药前需排除妊娠，治疗期间及停药后1个月内需严格采取避孕措施^[11]。

5 临床应用局限性及未来研究方向

多项研究证实维立西呱安全有效，但现存多项研究争议：心血管死亡获益上，VICTORIA未见心血管死亡显著下

降，VICTOR研究显示其可降低17%心血管死亡风险，人群、基线风险差异或为原因，尚需长期大样本研究验证。用药时机与剂量方面，指南推荐心衰急性加重后尽早用药、目标剂量10mg 每日1次，但部分患者不耐受足量，个体化剂量缺乏统一标准，稳定期HF_rEF长期用药获益与疗程尚无定论；HF_pEF整体用药未显现明确获益，需筛选获益亚组；该药与心肌球蛋白抑制剂等新药联用数据不足，联用安全性和疗效有待验证。心衰治疗现已迈入早期联合、多靶点治疗阶段，维立西呱临床前景广阔，未来研究聚焦五方面：开展长期大样本真实世界研究，完善特殊人群用药数据；深挖药理机制，探索新适应症；开展联合用药临床试验，优化多靶点治疗方案；针对HF_pEF细分亚组攻关，完善特殊人群用药证据；借助精准医学筛选生物标志物，建立疗效预测模型，助力心衰个体化精准治疗。

参考文献：

- [1] MASCOLO A, DI MAURO G, CAPPETTA D, et al. Current and future therapeutic perspective in chronic heart failure [J]. *Pharmacol Res*, 2022, 175: 106035.
- [2] TSAO C W, ADAY A W, ALMARZOOQ Z I, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2023 Update: A Report From the American Heart Association [J]. *Circulation*, 2023, 147(8): e93–e621.
- [3] BAJEC T, POGLAJEN G. Targeting the NO–sGC–cGMP Pathway: Mechanisms of Action of Vericiguat in Chronic Heart Failure [J]. *Cells*, 2025, 14(17).
- [4] 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): 1883–93.
- [5] TRICARICO L, CORREALE M, BEVERE E M L, et al. The Role of Vericiguat in Heart Failure Therapy: From Clinical Trials to Clinical Practice [J]. *Rev Cardiovasc Med*, 2025, 26(8): 39886.
- [6] EZEKOWITZ J A, O'CONNOR C M, TROUGHTON R W, 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): 931–9.
- [7] REDDY Y N V, BUTLER J, ANSTROM K J, et al. Vericiguat Global Study in Participants with Chronic Heart Failure: Design of the VICTOR trial [J]. *Eur J Heart Fail*, 2025, 27(2): 209–18.
- [8] BUTLER J, MCMULLAN C J, ANSTROM K J, et al. Vericiguat in patients with chronic heart failure and reduced ejection fraction (VICTOR): a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2025, 406(10510): 1341–50.
- [9] 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): 2251–62.
- [10] 陈琳, 邹保川, 吴少军, et al. 真实世界中维立西呱联合“四联疗法”对射血分数降低型心力衰竭的疗效 [J]. *实用医学杂志*, 2025, 41(09): 1379–86.
- [11] 高洁, 邹德俊, 梁晓燕, et al. 基于临床试验标准评价维立西呱在真实世界心力衰竭治疗中适用性的研究进展 [J]. *中国医院药学杂志*, 2024, 44(06): 726–30+35.

作者简介：唐甜甜（2000年09月–），女，汉族，吉林省长春市人，研究生在读，医师，研究方向：冠心病方向；

通讯作者：李玉子（1965年04月–），女，朝鲜族，吉林省延吉市人，博士研究生，主任医师，研究方向：冠心病方向。