

口服可溶性鸟苷酸环化酶激动剂对射血分数保留性心力衰竭疗效及安全性的Meta分析



胡方振, 王杨淦, 周雅文, 曾庆红

武汉大学中南医院综合医疗科(武汉 430071)

【摘要】目的 射血分数保留性心力衰竭(heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF)患者在我国心衰患者中较为普遍,目前的临床指南尚无明确的药物推荐,有必要对新型口服鸟苷酸环化酶(soluble guanylate cyclase, sGC)激动剂的疗效和安全性进行研究。本研究旨在探讨 sGC 激动剂治疗 HFpEF 患者的疗效和安全性。**方法** 检索 PubMed、Embase 和 The Cochrane Library 数据库中截至 2022 年 10 月已发表的比较 sGC 激动剂与安慰剂用于 HFpEF 患者的随机对照试验。**结果** 研究共纳入 1 756 名 HFpEF 患者。与安慰剂相比, sGC 激动剂改善了 EuroQol 5 维自我报告问卷(EuroQol Group 5-Dimensional Self-report Questionnaire, EQ-5D)指数评分[MD=0.07, 95%CI(0.06, 0.08), $P < 0.001$]、堪萨斯城心肌病问卷物理限制评分[MD=9.99, 95%CI(8.86, 11.12), $P < 0.001$]和 6 分钟步行距离测试评分[MD=7.11, 95%CI(5.48, 8.74), $P < 0.001$]。未观察到对全因死亡率[RR=1.29, 95%CI(0.67, 2.50), $P=0.45$]和主要不良心血管事件风险[RR=1.16, 95%CI(0.80, 1.67), $P=0.43$]的影响。此外, sGC 激动剂对 E/e'⁺[MD=-0.94, 95%CI(-2.12, 0.24), $P=0.12$]、E/A[MD=-0.07, 95%CI(-0.14, 0.28), $P=0.52$]、左心房容积[MD=-0.35, 95%CI(-1.75, 2.45), $P=0.75$]、左室收缩末期容积[SMD=-3.57, 95%CI(-22.36, 29.5), $P=0.79$]和 N-端 B 型利钠肽前体[SMD=-0.97, 95%CI(-2.04, 0.10), $P=0.08$]均无明显改善作用。**结论** sGC 激动剂可显著改善运动耐量和生活质量,但对全因死亡率没有确定的有益影响,且对超声心动图的舒张功能参数也没有积极影响。

【关键词】 射血分数保留性心力衰竭; 可溶性鸟苷酸环化酶刺激剂; Meta 分析; 瑞奥西呱; 帕利西呱; 维利西呱

The efficacy and safety of soluble guanylate cyclase stimulators in HFpEF: a Meta-analysis

Fang-Zhen HU, Yang-Gan WANG, Ya-Wen ZHOU, Qing-Hong ZENG

Department of Internal Medicine, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, China

Corresponding author: Yang-Gan WANG, Email: wb00813@whu.edu.cn

【Abstract】Objective Heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) are more common in patients with heart failure in China. Currently, there is no definitive drug recommendations for the effective treatment of patients with HFpEF in clinical guidelines. It is necessary to study the efficacy and safety of novel oral soluble guanylate cyclase (sGC)

DOI: 10.12173/j.issn.1004-4337.202303188

基金项目: 国家自然科学基金项目(82070348)

通信作者: 王杨淦, 博士, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, Email: wb00813@whu.edu.cn

stimulators. The aim of this study was to investigate the efficacy and safety of sGC stimulators in patients with HFpEF. **Methods** We searched the published randomized controlled trials (RCTs) comparing sGC stimulators with placebo in patients with HFpEF from the database of PubMed, Embase and the Cochrane library up to October, 2022. A total of 1 756 individuals with HFpEF were included in this Meta-analysis. **Results** Compared with placebo, sGC stimulators improved EuroQol Group 5-Dimensional Self-report Questionnaire (EQ-5D) index score (MD=0.07, 95%CI=0.06 to 0.08, $P<0.001$), the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire physical limitation score (KCCQ-PLS) (MD=9.99, 95%CI=8.86 to 11.12, $P<0.001$) and 6-minute walk distance test (6MWT) score (MD=7.11, 95%CI=5.48 to 8.74, $P<0.001$). No effects on the all-cause mortality (RR=1.29, 95%CI=0.67 to 2.50, $P=0.45$) and the risk of Major Adverse Cardiovascular Events (MACEs) (RR=1.16, 95%CI=0.80 to 1.67, $P=0.43$) were observed. Furthermore, sGC stimulators failed showing beneficial effects on E/e' ratio (MD=-0.94, 95%CI=-2.12 to 0.24, $P=0.12$), E/A (MD=-0.07, 95%CI=-0.14 to 0.28, $P=0.52$), left atrial volume (MD=-0.35, 95%CI=-1.75 to 2.45, $P=0.75$), left ventricular end-systolic volume (SMD=-3.57, 95%CI=-22.36 to 29.5, $P=0.79$), and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) (SMD=-0.97, 95%CI=-2.04 to 0.10, $P=0.08$). **Conclusion** sGC stimulators significantly improve exercise tolerance and quality of life without confirmed beneficial effect on all-cause mortality and the diastolic functional parameters determined by echocardiography.

【Keywords】 HFpEF; Soluble guanylate cyclase stimulant; Meta-analysis; Riociguat; Praliciguat; Vericiguat

流行病学资料显示, 目前平均约 50% 的心衰患者收缩功能正常或接近正常, 这种类型心衰通常被称作射血分数保留性心力衰竭 (heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF), 在老年人 (≥ 65 岁)、2 型糖尿病、绝经后妇女、肥胖 (BMI $> 30 \text{ kg/m}^2$)、心房颤动、微血管性心肌缺血、高脂血症和高血压等人群中常见^[1]。心衰的传统治疗方法比如 ACEI/ARB/ β 受体阻滞剂, 醛固酮受体拮抗剂等药物被用于延缓心衰的分期和改善临床症状, 但一些患者的生活质量仍然很差, 甚至预后更差, 对 HFpEF 疗效暂不明确。近几年的几项大型临床试验研究揭示了新型口服可溶性鸟苷酸环化酶 (soluble guanylate cyclase, sGC) 激动剂对 HFpEF 的改善作用, 主要机制为内源性 NO 通过与鸟苷酸环化酶的血红素亚基结合, 将三磷酸鸟苷转换为环鸟苷酸 (cyclic guanosine monophosphate, cGMP), cGMP 作为细胞内的第二信使分子, 通过激活 cGMP 依赖性蛋白激酶等途径产生舒张动脉, 扩张冠脉血管, 逆转心肌肥厚, 抑制交感神经系统以及肾素-血管紧张素-醛固酮系统等作用^[2]。而 sGC 激动剂的主要作用为增强 NO 和 sGC 的亲合力, 激活一系列的信号

传导通路从而增加 cGMP 的产生, 而 cGMP 的升高与血管扩张、抗纤维化和抗炎作用有关, 有利于改善心功能及心室重塑^[3-4]。

目前已有大样本、多中心、双盲的随机对照试验针对 sGC 激动剂治疗 HFpEF 患者的报道, 研究发现瑞奥西呱除了对心力衰竭有作用外还对肺动脉高压有较好的效果^[5-6]。然而, 由于样本的异质性或局限性, 其结果尚存争议。因此, 有必要对 sGC 激动剂进行全面的综述以评估其功能。本研究整合相关文献, 采用 Meta 分析对 sGC 激动剂在 6 分钟步行距离测试 (6-minute walk distance test, 6MWT)、堪萨斯城心肌病问卷物理限制评分 (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire physical limitation score, KCCQ-PLS) 和 EuroQol 5 维自我报告问卷 (EuroQol Group 5-Dimensional Self-report Questionnaire, EQ-5D) 指数评分、N-端 B 型利钠肽 (N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, NT-proBNP) 水平、心脏超声指标、全因死亡率和严重心血管不良事件 (major adverse cardiovascular events, MACEs) 等指标上进行系统评价。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准：①服用 sGC 激动剂（维利西呱、瑞奥西呱、帕利西呱）的 HFpEF 患者；②文献类型为 RCT；③发表语种为英文。排除标准：综述、会议摘要和动物实验类文献。同一 RCT 研究选择最新发表的文献。

1.2 检索策略

计算机检索 PubMed、Embase 和 the Cochrane Library 数据库中有关 HFpEF 服用 sGC 激动剂治疗的随机对照试验，时间截至 2022 年 10 月。检索的主题词和自由词包括：vericiguat、riociguat、soluble guanylate cyclase stimulator、verquvo、BAY 1021189、BAY63-2521、adempas、diastolic heart failures、heart failure with preserved ejection fraction、normal ejection fraction、diastolic heart failure 等。Meta 分析按照系统评价和 Meta 分析的首选报告项目（PRISMA）进行^[7-8]。

1.3 文献筛选与数据提取

由 2 位研究者按照纳排标准独立对文献资料进行筛选，出现分歧时由第 3 名研究者参与讨论。所有文章均导入 EndNote X9，并筛选所有收录的文章。使用预先设定的数据提取表从每项纳入的研究中提取数据，如，作者、发表年份、样本量、干预措施和平均随访时间、纳入患者的特征 [平均年龄、性别、预估肾小球滤过率（estimated glomerular filtration rate, eGFR）、NT-proBNP、NYHA 分级、左室射血分数、基础疾病和已采用的基础治疗]、MACEs、死亡率和 sGC 激动剂干预治疗后的临床结果。

1.4 文献质量评价

根据 Cochrane 偏倚风险评估工具进行评估。潜在的偏倚来源包括随机序列生成、分配隐藏、受试者和工作人员盲法、结局评价者盲法、结局数据和选择性报告不完整或偏倚风险不明确等^[8]。根据每项偏倚风险大小，划分为“低风险”“风险未知”“高风险”三个等级。

1.5 统计学分析

采用 RevMan 5.0 和 STATA 15.0 进行数据分析，二分类变量以相对危险度（RR）为指标，定量数据以加权均数差（WMD）为指标。采用 χ^2 检验探讨纳入研究间异质性，并结合 I^2 判断异质

性大小，若 $P < 0.1$ 且 $I^2 \geq 50\%$ ，认为研究间存在异质性，采用随机效应模型（REM），通过亚组分析检查异质性的来源，反之则采用固定效应模型。用漏斗图分析发表偏倚。

2 结果

2.1 文献筛选流程及结果

检索共获得文献 235 篇，经逐层筛选，最后纳入 6 篇文献。文献筛选过程如图 1 所示。

2.2 纳入研究的基本特征与与偏倚风险评估结果

纳入的 6 项 RCT 发表于 2013 至 2022 年，共包含 1 756 例 HFpEF 患者。Cochrane 偏倚风险评估结果显示纳入 6 项 RCT 均为高质量^[9-14]，见图 2。

NYHA 心力衰竭分级均为 II 类及以上。口服 sGC 激动剂患者药物剂量分别为：维利西呱 1.25~10.0 mg，1 次/d；瑞奥西呱 0.5~2.0 mg，3 次/d；帕利西呱 40 mg，1 次/d。部分患者有房颤、高血压、糖尿病、冠心病、肾功能不全等合并疾病。所有患者均接受射血分数保留性心衰的基础治疗，如血管紧张素转换酶抑制剂（Angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ACEI）、利尿剂、 β 受体阻滞剂（ β -Blocker）、血管紧张素受体阻滞剂（angiotensin receptor blocker, ARB）等。纳入文献的基本特征见表 1。

2.3 安全性结果

Meta 分析发现，sGC 激动剂治疗组和安慰剂组之间的全因死亡率无显著差异 [RR=1.29, 95%CI (0.67, 2.50), $P=0.45$] (图 3-a)。有 6 项试验报告了药物治疗期间发生的 MACEs（包括不稳定型心绞痛、心房颤动、心脏骤停、心力衰竭和急性冠脉综合征），Meta 分析显示 sGC 激动剂治疗组和安慰剂组之间的 MACEs 无显著差异，[RR=1.16, 95%CI (0.80, 1.67), $P=0.43$] (图 3-b)。

2.4 预后指标结果

3 篇研究^[9,12-13]（807 例患者）报告了维利西呱（vericiguat）治疗后 KCCQ-PLS 评分的改善 [MD=9.99, 95%CI (8.86, 11.12), $P < 0.001$] (图 3-c)；而帕利西呱（Praliciguat）治疗后的结果显示，两组间无显著差异 [MD=-1.90, 95%CI (-9.30, 5.50), $P=0.61$] (图 3-c)。

随机效应模型的 Meta 分析显示，sGC 激动剂试验组和安慰剂组之间的 KCCQ-PLS 生活质量

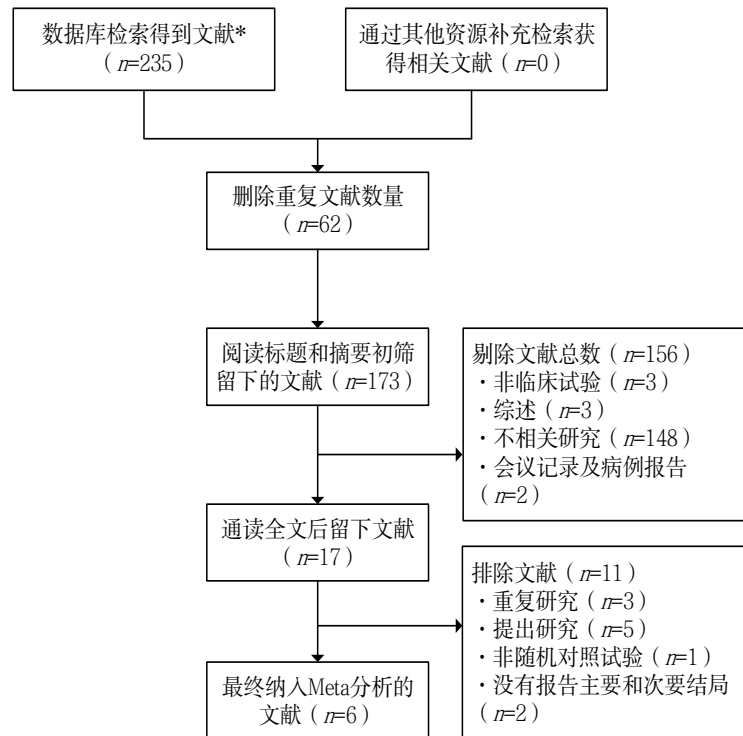


图1 文献筛选流程图

Figure 1. Flow chart of literatures screening

注：*检索的数据库及具体的文献检出数为PuMmed (n=14)、Embase (n=25)、The Cochrane Library (n=196)

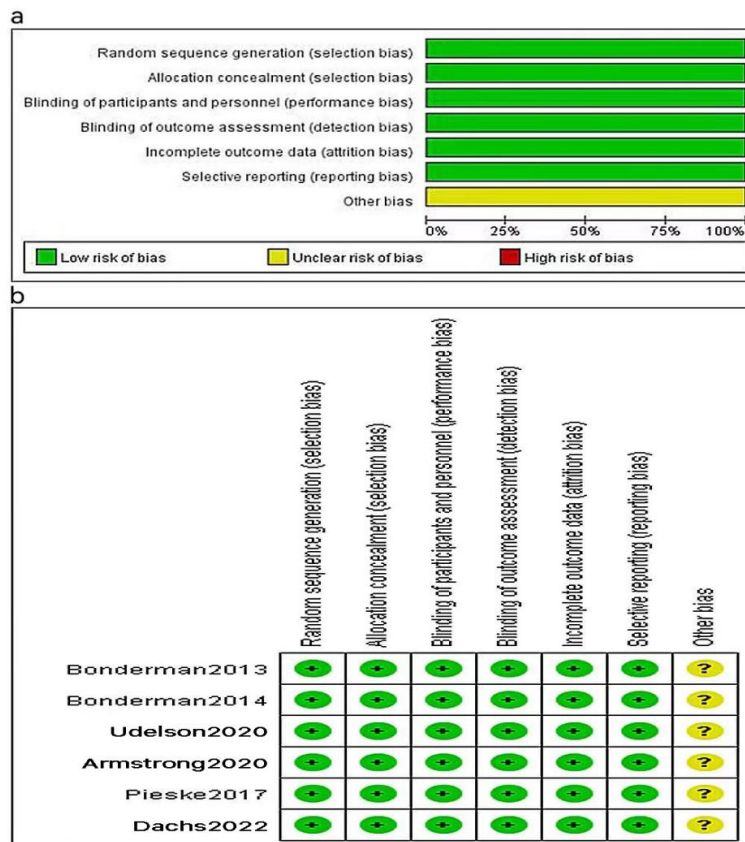


图2 纳入文献质量评价

Figure 2. Risk bias assessment of included studies

表1 Meta分析中纳入文献的基本特征

Table 1. Basic characteristics of the literatures included in the Meta-analysis

研究	样本量 (T/C)	年龄 (T/C)	性别(男) (T/C, %)	NYHA 分级	干预措施	房颤 (T/C, %)	糖尿病 (T/C, %)	eGFR (T/C)	随访 时间	结局指标
Armstrong 2020 ^[9]	526/262	72.2 ± 9.7/ 72.8 ± 9.4	49.9/53.8	2~4	Vericiguat 10 or 15 mg/d vs. placebo	62.2/60.3	44.7/46.9	59.1 ± 21.2/ 56.9 ± 20	24周	②③⑨⑩
Bonderman 2014 ^[10]	104/56	57.2/58.9	88.4/84.1	2~4	Riociguat 0.5, 1, or 2 mg/d vs. placebo	14.4/16.1	32.7/53	72.6/68.7	4周	①③⑧⑨ ⑩
Bonderman 2013 ^[11]	25/11	68.3/75.1	46/45	2~4	Riociguat 0.5, 1, or 2 mg/d vs. placebo	0.4/0.54	44/45.5	68.7 ± 2.4/ 70 ± 4.7	16周	④⑤⑦⑧ ⑨⑩
Pieske 2017 ^[12]	384/93	74 ± 9.1/ 73 ± 9.8	52.9/50.5	2~4	Vericiguat 1.25, 2.5, 2.5 to 5 or 10 mg vs. placebo	40.4/37.6	48.2/50.3	54.8 ± 20/ 52.3 ± 20.6	12周	①④⑥⑦ ⑧⑨⑩
Udelson 2020 ^[13]	90/91	70.7 ± 9.2/ 70.1 ± 9.0	61.5/55.5	2~3	Praliciguat 40 mg vs. placebo	15.5/18.7	51.1/54.9	-	12周	②③⑤⑥ ⑨⑩
Dachs 2022 ^[14]	56/58	70.6 ± 8.0/ 72.1 ± 8.5	82.1/66.1	2~3	Riociguat 1.5, or 4.5 mg/d vs. placebo	64.3/63.8	28.6/27.6	63.4 ± 21/ 61.7 ± 20.1	26周	①③④⑥ ⑦⑧⑨⑩

注: T: 试验组; C: 对照组; Vericiguat: 维利西呱; Riociguat: 瑞奥西呱; Praliciguat: 帕利西呱; eGFR: 预估肾小球滤过率; 结局指标: ①EQ-5D: 欧洲五维健康量表; ②KCCQ-PLS: 堪萨斯心脏病问卷活动受限评分; ③6MWT: 6分钟步行实验距离; ④LAV: 左房容积; ⑤LVESD: 左心室收缩末期容量; ⑥E/e': 二尖瓣血流速度与二尖瓣环舒张速度之比; ⑦E/A: 二尖瓣舒张早期与二尖瓣舒张晚期血流速度之比; ⑧NT-proBNP: N-端B型利钠肽; ⑨全因死亡率; ⑩MACEs: 严重心血管不良事件, 包括在药物治疗期间发生的不稳定性心绞痛、房颤、心脏骤停、心衰和急性冠脉综合征

评分变化无显著差异 [MD=6.37, 95%CI (-0.79, 13.53), $P=0.08$]。另有3篇研究^[10,12,14] (389例患者) 报告了EQ-5D评分的变化, Meta分析结果发现, sGC激动剂治疗组EQ-5D评分有所改善 [MD=0.07, 95%CI (0.06, 0.08), $P < 0.001$] (图3-d)。

2.5 运动耐量结果

5篇研究^[9-10,12-14] (813例患者) 报告了6MWT测试的数据, 结果显示, sGC激动剂治疗组6MWT距离较对照组显著改善 [MD=7.11, 95%CI (5.48, 8.74), $P < 0.001$] (图3-e)。

2.6 心脏功能结果

4篇研究^[10-12,14] (共585名患者) 显示了NT-proBNP水平从开始到干预结束的变化。因NT-proBNP或logNT-proBNP的变化可能会影响合成结果的准确性, 本文分别对NT-proBNP和logNT-proBNP进行了评估。Meta分析显示

sGC激动剂治疗后的NT-proBNP水平并未降低 [SMD=-1.26, 95%CI (-2.92, 0.39), $P=0.14$], 且logNT-proBNP水平也未发生显著变化 [SMD=-0.14, 95%CI (-0.40, 0.12), $P=0.28$] (图4-f)。

3个试验^[12-14] (772例患者) 调查了治疗后心脏舒张功能指标E/e'的变化, Meta分析表明sGC激动剂治疗组和安慰剂组之间无明显差异 [MD=-0.94, 95%CI (-2.12, 0.24), $P=0.12$] (图4-g)。另有3个试验^[11-12,14] (365名患者) 的分析结果显示, sGC激动剂治疗组和安慰剂组之间的E/A值变化无差异 [MD=0.07, 95%CI (-0.14, 0.28), $P=0.52$] (图4-h)。此外, 2篇^[11,13] 研究结果表明sGC激动剂组对LVESD的数值变化并无改善 [SMD=3.57, 95%CI (-22.36, 29.50), $P=0.79$] (图4-i)。对于左心房容积(LAV), 3个试验^[11-12,14] (364名患者) 的汇总分析结果显

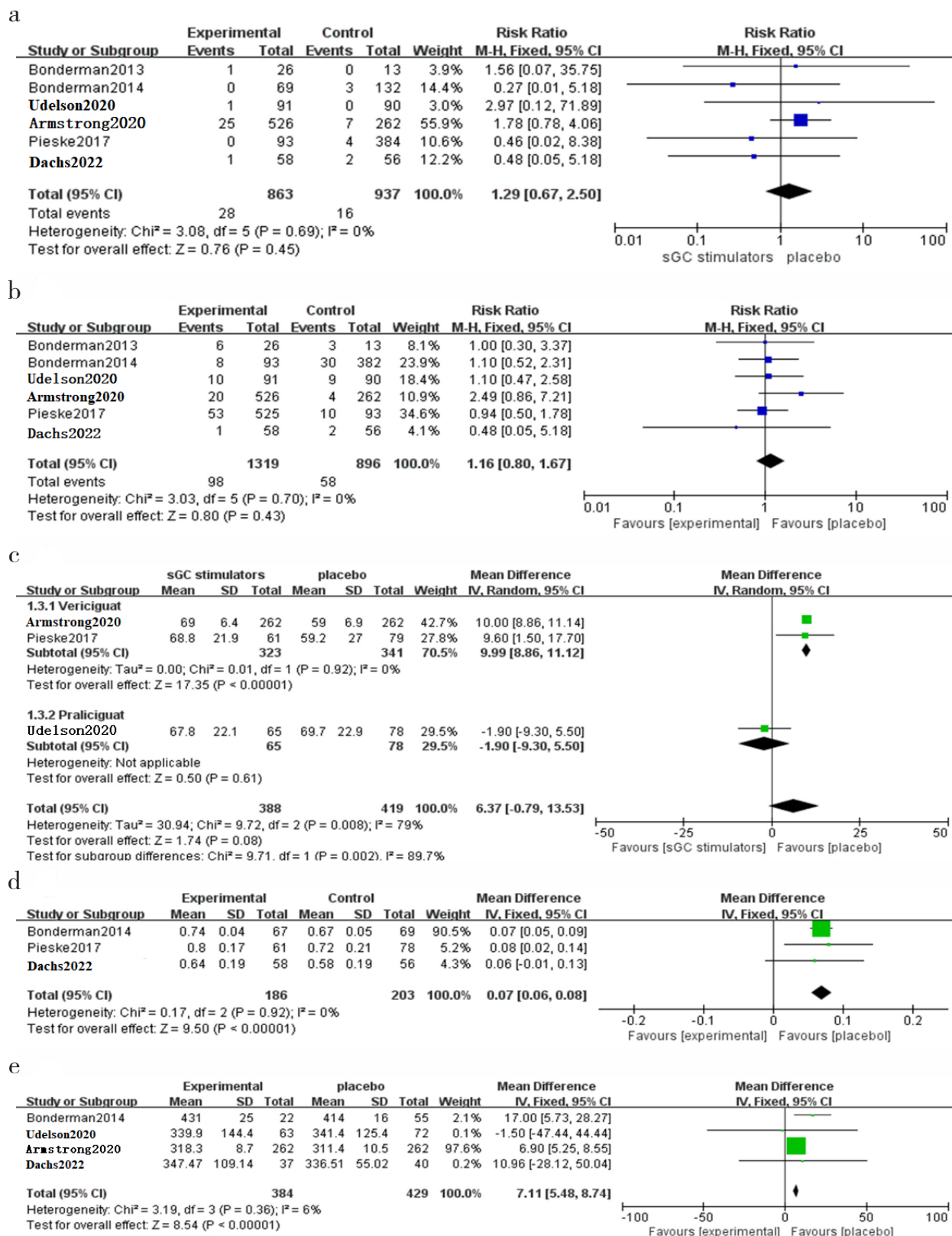


图3 安全性和有效性指标森林图

Figure 3. Forest plot of safety and efficacy indicators

注: a. 全因死亡率; b. 主要心血管不良事件; c. KCCQ-PLS评分; d. EQ-5D评分; e. 6分钟步行实验距离

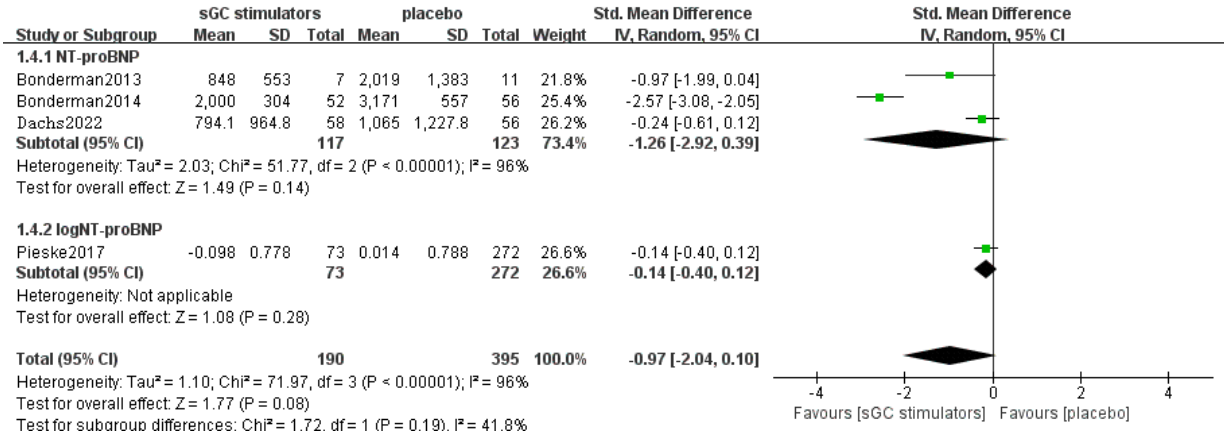
示, sGC 激动剂治疗组和安慰剂组之间没有差异 [MD=0.35, 95%CI(-1.75, 2.45), P=0.75](图 4-j)。

2.7 发表偏倚和敏感性分析

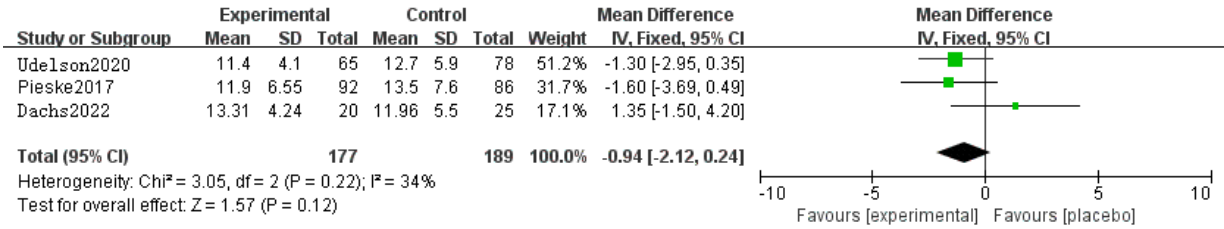
新型口服 sGC 激动剂对舒张性心衰患者死亡

率和 MACEs 影响的漏斗图显示基本对称, 提示纳入研究的相关文献无发表偏倚(图 5)。在逐一排除单项研究后, 敏感性分析无显著变化, 提示 Meta 分析结果稳定、可靠(如图 6)。

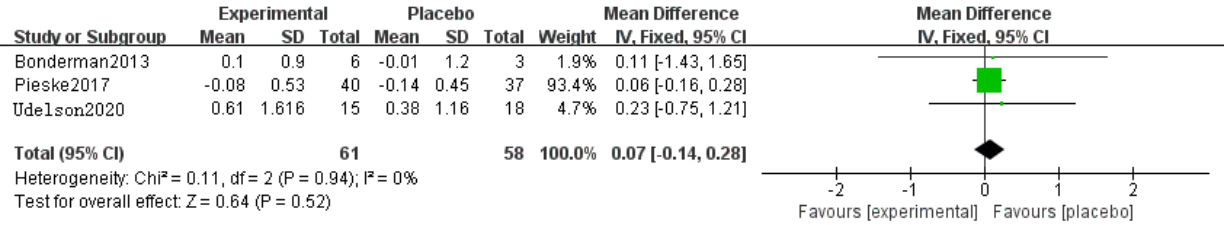
f



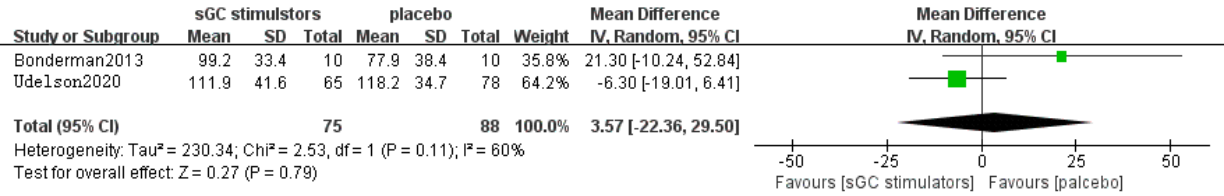
g



h



i



j

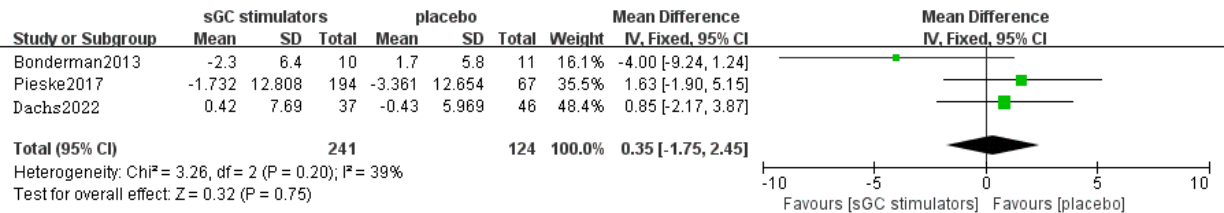


图4 心脏功能指标森林图

Figure 4. Forest plot of cardiac function indicators

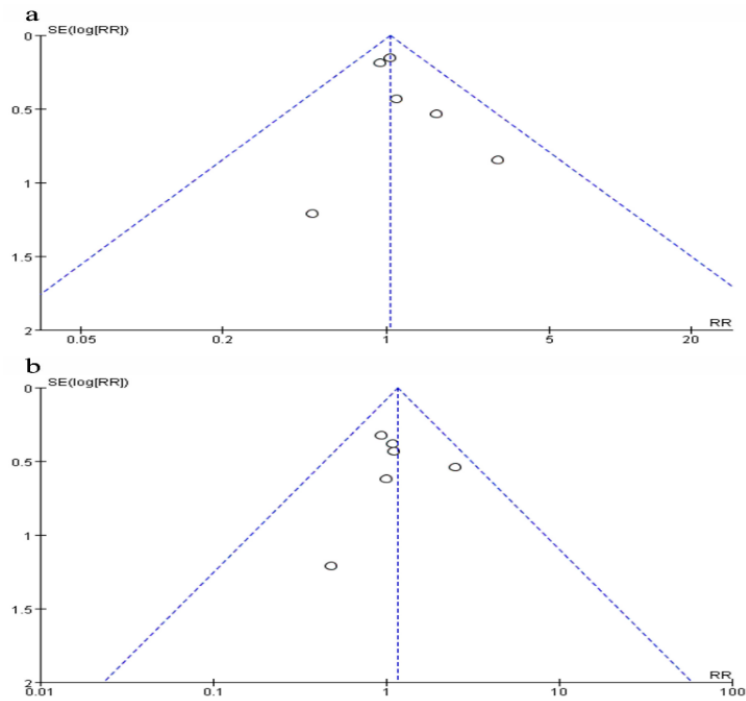


图5 全因死亡率和主要心血管不良事件漏斗图

Figure 5. Funnel plot of all-cause mortality and MACEs

注: a.全因死亡率; b.主要心血管不良事件

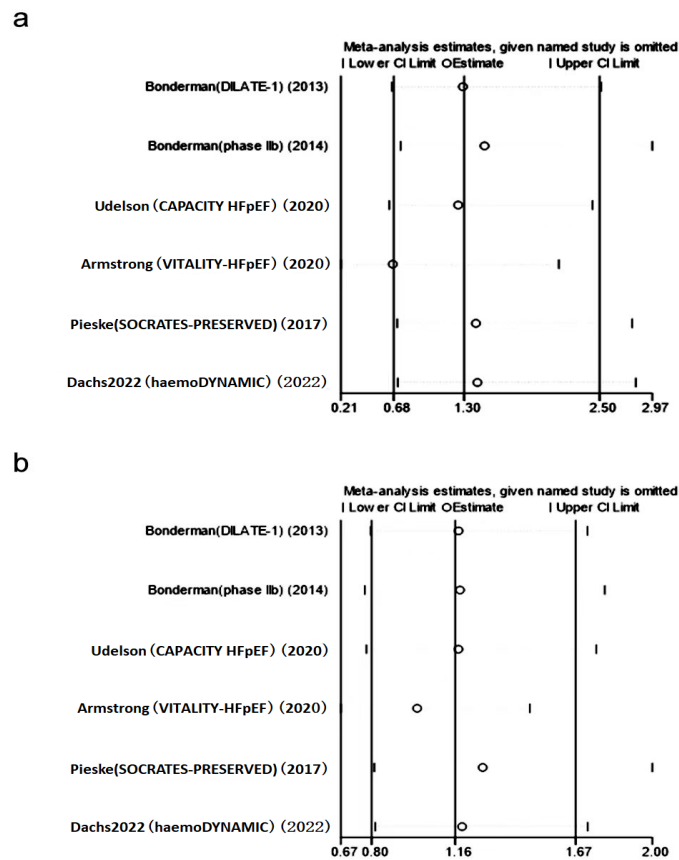


图6 全因死亡率和主要心血管不良事件敏感性分析

Figure 6. Sensitivity analysis for all-cause mortality and MACEs

注: a.全因死亡率; b.主要心血管不良事件

3 讨论

已有一些系统评价报道 sGC 激动剂治疗 HFpEF 的有效性和安全性^[5-6]。作为更新,最近发表了两项大规模且设计良好的 RCT^[10,14]。本 Meta 分析中,研究人员系统评价和分析了 sGC 激动剂治疗 HFpEF 患者的所有可用最新临床试验数据,并进行了敏感性分析。

本研究系统分析了口服 sGC 激动剂对 HFpEF 患者生活质量、心脏功能、预后和安全性的影响。同时,本研究是首个 sGC 激动剂针对 HFpEF 患者心脏舒张功能疗效的评估研究。Meta 分析结果发现, sGC 激动剂与 HFpEF 患者的生活质量和运动耐量改善显著有关,但对舒张指标功能无显著影响。此外,与安慰剂相比,三种口服 sGC 激动剂均未显示出对全因死亡率的有益影响。Armstrong 等^[9]研究对纳入病例仅随访了 6 个月,考虑到随访时间短,可能尚未显现对全因死亡率的获益。但 sGC 激动剂并没有增加 HFpEF 患者发生 MACEs 的风险。

EQ-5D 评分和 KCCQ 评分常用于评估生活质量,这与 HFpEF 患者的预后密切相关^[14-19]。在 Meta 分析中, vericiguat 治疗组和 praliciguat 治疗组的 EQ-5D US 评分有所提高。KCCQ 评分通常用于评估心力衰竭患者的生活质量,有几种不同的评分方法,包括临床总结评分和总体症状评分。本文选择 KCCQ-PLS 分数作为指标,且与 6MWT 结果密切相关。Meta 分析显示, KCCQ-PLS 评分在 vericiguat 治疗组中有所改善。另外,较高剂量的 vericiguat (10 mg) 对生活质量改善有更好的效果,但 riociguat 治疗没有出现剂量依赖性效应^[12,15]。在 Udelson 等^[13]研究中, praliciguat 未显示生活质量有任何改善,可能表明治疗时间和剂量对产生有益效果至关重要。Riociguat 在多项研究中常用于治疗肺动脉高压。然而,由于其半衰期短,应用受到限制^[20-25]。有研究评估了 riociguat 与安慰剂对 HFpEF 合并有肺动脉高压患者血流动力学和心脏舒张功能这些主要终点的影响,患者从 0.5 mg 开始,每日三次,并逐渐滴定至 1.5 mg。结果表明 riociguat 不仅对治疗肺动脉高压有益处,而且还对 HFpEF 合并有肺动脉高压患者的 EQ-5D 评分、6MWT 距离和 NT-proBNP 水平方面有改善作用^[11,14]。

本文还选择了 6MWT, NT-proBNP, E/e', E/A, LAV 和 LVEDD 等指标来评估对心脏功能的影响。NT-proBNP 是心力衰竭的生物标志物,其升高提示心力衰竭进展和预后不良^[26-29]。以往研究显示, sGC 激动剂在降低 NT-proBNP 水平方面具有显著效果^[9-12]。然而, Meta 分析结果发现, sGC 激动剂对 HFpEF 患者的 NT-proBNP 数值水平的影响并无显著变化。此外,为了更好地评估 sGC 激动剂在 HFpEF 患者中对心脏舒张功能的影响,本文分析了与心脏舒张功能指标密切相关的 E/e'、E/A、LAV 和 LVEDD 等指标的变化^[30-32]。与 NT-proBNP 的变化一致, sGC 激动剂对这些指标没有显示出改善作用,可能是由于只有少数研究报告了这些指标,样本量不足导致。此外,不同试验之间的药物剂量和随访时间不同可能导致结果产生偏倚。

尽管所有三种 sGC 激动剂都未能显示全因死亡率降低,但表现出了良好的耐受性和安全性。Vericiguat 由于其稳定性和耐受性,更适合心力衰竭患者,治疗期间患者无需监测肾功能和血清电解质^[9,11]。Riociguat 尽管具有良好的耐受性并且相关的分析提示对运动耐量的改善是有益处的,但肺动脉高压和 HFpEF 在 NO 介导信号通路上具有相似的病理生理基础,因此还需要进一步评估其对 HFpEF 的效果^[24]。Praliciguat 是另一种备受关注的 sGC 激动剂,适用于 HFpEF 患者,目前正在许多临床试验评估其治疗效果。

本 Meta 分析存在一定的局限性。首先,一些试验纳入了 HFpEF 合并严重心包疾病、感染性心内膜炎、急性心肌炎、肝或肾功能不全、中度或重度瓣膜病或肺动脉高压的患者,影响对结果的解释。有 3 项 RCT 未报告最新结果,缺乏更新数据^[9,11,13]。其次,试验结果会因药物剂量以及应用和随访时间而异。最后,有几种常用于评估 HFpEF 患者的心脏功能指标,例如 E 峰减速时间 (DT), 等容舒张期 (IVRT) 和左心房舒张末期容积 (LAEDD), 但大多数试验尚未报告这些指标。

sGC 激动剂可显著改善运动耐量和生活质量,但对全因死亡率没有确定的有益影响,并且对超声心动图的舒张功能参数也无积极影响。尽管如此, sGC 激动剂可以通过改善运动耐量及生活质量来改善疾病总体严重程度。因此本研究支持临床上使用 sGC 激动剂作为 HFpEF 患者的附加治

疗。然而，仍存在一系列临床实际应用问题需解决，如 HFpEF 患者联合使用 sGC 激动剂和其他抗心力衰竭药物时，如何减少或避免体位性低血压和晕厥等不良反应的发生，启动 sGC 激动剂的时机及使用疗程，因此需要更多的临床试验来评估其疗效及安全性。

利益冲突 本文无利益冲突。

参考文献

- 1 Rose-Jones LJ, Rommel JJ, Chang PP. Heart failure with preserved ejection fraction: an ongoing enigma[J]. *Cardiol Clin*, 2014, 32(1): 151-161, ix-x. DOI: 10.1016/j.ccl.2013.09.006.
- 2 Friebe A, Sandner P, Schmidtko A. cGMP: a unique 2nd messenger molecule - recent developments in cGMP research and development[J]. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 2020, 393(2): 287-302. DOI: 10.1007/s00210-019-01779-z.
- 3 Kong Q, Blanton RM. Protein kinase G I and heart failure: shifting focus from vascular unloading to direct myocardial antiremodeling effects[J]. *Circ Heart Fail*, 2013, 6(6): 1268-1283. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000575.
- 4 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. DOI: 10.1080/14656566.2021.1937121.
- 5 Moghaddam N, Malhi N, Toma M. Impact of oral soluble guanylate cyclase stimulators in heart failure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Am Heart J*, 2021, 241: 74-82. DOI: 10.1016/j.ahj.2021.07.003.
- 6 Thakker RA, Elbadawi A, Albaeni A, et al. Outcomes with sGC therapy in patients with HFpEF: a meta-analysis of prior trials[J]. *Curr Probl Cardiol*, 2022, 47(9): 100924. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2021.100924.
- 7 Page MJ, Mckenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews[J]. *BMJ*, 2021, 372: n71. DOI: 10.1136/bmj.n71.
- 8 Ghimire S, Kyung E, Kang W, et al. Assessment of adherence to the CONSORT statement for quality of reports on randomized controlled trial abstracts from four high-impact general medical journals[J]. *Trials*, 2012, 13: 77. DOI: 10.1186/1745-6215-13-77.
- 9 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. DOI: 10.1001/jama.2020.15922.
- 10 Bonderman D, Ghio S, Felix SB, et al. Riociguat for patients with pulmonary hypertension caused by systolic left ventricular dysfunction: a phase IIb double-blind, randomized, placebo-controlled, dose-ranging hemodynamic study[J]. *Circulation*, 2013, 128(5): 502-511. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001458.
- 11 Bonderman D, Pretsch I, Steringer-Mascherbauer R, et al. Acute hemodynamic effects of riociguat in patients with pulmonary hypertension associated with diastolic heart failure (DILATE-1): a randomized, double-blind, placebo-controlled, single-dose study[J]. *Chest*, 2014, 146(5): 1274-1285. DOI: 10.1378/chest.14-0106.
- 12 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. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw593.
- 13 Udelson JE, Lewis GD, Shah SJ, et al. Effect of pralicyguat on peak rate of oxygen consumption in patients with heart failure with preserved ejection fraction: the CAPACITY HFpEF randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2020, 324(15): 1522-1531. DOI: 10.1001/jama.2020.16641.
- 14 Dachs TM, Duca F, Retzl R, et al. Riociguat in pulmonary hypertension and heart failure with preserved ejection fraction: the haemoDYNAMIC trial[J]. *Eur Heart J*, 2022, 43(36): 3402-3413. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac389.
- 15 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. DOI: 10.1002/ehf.800.
- 16 Mahesh PKB, Gunathunga MW, Jayasinghe S, et al.

- Construct validity and reliability of EQ-5D-3L for stroke survivors in a lower middle income setting[J]. *Ceylon Med J*, 2019, 64(2): 52–58. DOI: 10.4038/cmj.v64i2.8891.
- 17 Green CP, Porter CB, Bresnahan DR, et al. Development and evaluation of the Kansas city cardiomyopathy questionnaire: a new health status measure for heart failure[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2000, 35(5): 1245–1255. DOI: 10.1016/s0735-1097(00)00531-3.
 - 18 Pérez-Ros P, Vila-Candel R, Martín-Utrilla S, et al. Health-related quality of life in community-dwelling older people with cognitive impairment: EQ-5D-3L measurement properties[J]. *J Alzheimers Dis*, 2020, 77(4): 1523–1532. DOI: 10.3233/JAD-200806.
 - 19 Riihimäki K, Sintonen H, Vuorilehto M, et al. Health-related quality of life of primary care patients with depressive disorders[J]. *Eur Psychiatry*, 2016, 37: 28–34. DOI: 10.1016/j.eurpsy.2016.04.008.
 - 20 Stasch JP, Evgenov OV. Soluble guanylate cyclase stimulators in pulmonary hypertension[J]. *Handb Exp Pharmacol*, 2013, 218: 279–313. DOI: 10.1007/978-3-642-38664-0_12.
 - 21 Ghofrani HA, Galiè N, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(4): 330–340. DOI: 10.1056/NEJMoa1209655.
 - 22 Humbert M, Farber HW, Ghofrani HA, et al. Risk assessment in pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension[J]. *Eur Respir J*, 2019, 53(6): 1802004. DOI: 10.1183/13993003.02004-2018.
 - 23 Hambly N, Granton J. Riociguat for the treatment of pulmonary hypertension[J]. *Expert Rev Respir Med*, 2015, 9(6): 679–695. DOI: 10.1586/17476348.2015.1106316.
 - 24 Rubin LJ, Galiè N, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a long-term extension study (PATENT-2)[J]. *Eur Respir J*, 2015, 45(5): 1303–1313. DOI: 10.1183/09031936.00090614.
 - 25 Frey R, Mück W, Unger S, et al. Single-dose pharmacokinetics, pharmacodynamics, tolerability, and safety of the soluble guanylate cyclase stimulator BAY 63-2521: an ascending-dose study in healthy male volunteers[J]. *J Clin Pharmacol*, 2008, 48(8): 926–934. DOI: 10.1177/0091270008319793.
 - 26 Kubler P, Jankowska EA, Majda J, et al. Lack of decrease in plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide identifies acute heart failure patients with very poor outcome[J]. *Int J Cardiol*, 2008, 129(3): 373–378. DOI: 10.1016/j.ijcard.2007.07.126.
 - 27 Richards AM. N-Terminal B-type Natriuretic Peptide in Heart Failure[J]. *Heart Fail Clin*, 2018, 14(1): 27–39. DOI: 10.1016/j.hfc.2017.08.004.
 - 28 Bettencourt P, Azevedo A, Pimenta J, et al. N-terminal-pro-brain natriuretic peptide predicts outcome after hospital discharge in heart failure patients[J]. *Circulation*, 2004, 110(15): 2168–2174. DOI: 10.1161/01.CIR.0000144310.04433.BE.
 - 29 Manzano-Fernández S, Januzzi JL, et al. Comparative prognostic value of plasma and urinary N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with acute destabilized heart failure[J]. *Rev Esp Cardiol*, 2011, 64(5): 365–372. DOI: 10.1016/j.recesp.2010.10.017.
 - 30 Chang SN, Juang JJ, Tsai CT, et al. A novel integrated score index of echocardiographic indices for the evaluation of left ventricular diastolic function[J]. *PLoS One*, 2015, 10(11): e0142175. DOI: 10.1371/journal.pone.0142175.
 - 31 Kindermann M. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology[J]. *Eur Heart J*, 2007, 28(21): 2686–2687. DOI: 10.1093/eurheartj/ehm379.
 - 32 Frikha Z, Girerd N, Huttin O, et al. Reproducibility in echocardiographic assessment of diastolic function in a population based study (the STANISLAS cohort study)[J]. *PLoS One*, 2015, 10(4): e0122336. DOI: 10.1371/journal.pone.0122336.
- 收稿日期: 2023 年 03 月 28 日 修回日期: 2023 年 04 月 30 日
 本文编辑: 李 阳 黄 笛

引用本文: 胡方振, 王杨滢, 周雅文, 等. 口服可溶性鸟苷酸环化酶激动剂对射血分数保留性心力衰竭疗效及安全性的Meta分析[J]. 数理医药学杂志, 2023, 36(6): 464–474. DOI: 10.12173/j.issn.1004-4337.202303188
 Hu FZ, Wang YG, Zhou YW, et al. The efficacy and safety of soluble guanylate cyclase stimulators in HFpEF: a Meta-analysis[J]. *Journal of Mathematical Medicine*, 2023, 36(6): 464–474. DOI: 10.12173/j.issn.1004-4337.202303188