

临床与基础
桥接研究Clinical and Basic
Bridging Research

维立西呱联合罗沙司他治疗血透合并心肌梗死后慢性心力衰竭患者的临床研究

Clinical trial of vericiguat combined with roxadustat in the treatment of hemodialysis patients with chronic heart failure after myocardial infarction

高永宁, 王莉华

(河北医科大学 第二医院 血液透析科, 河北
石家庄 050000)

GAO Yong - ning, WANG Li - hua

(Department of Hemodialysis, The Second
Hospital of Hebei Medical University,
Shijiazhuang 050000, Hebei Province,
China)基金项目: 河北省医学科学研究课题计划基金
资助项目(20211159)作者简介: 高永宁(1985 -), 女, 副主任医师,
主要从事慢性肾病和血液净化方式
方面的研究和工作通信作者: 王莉华, 主任医师, 硕士生导师
MP: 13393315995
E - mail: wanglihua@hebmu.edu.cn

摘要:目的 观察维立西呱片联合罗沙司他胶囊对血透合并心肌梗死后慢性心力衰竭患者的临床疗效和安全性。**方法** 将血透合并心肌梗死后慢性心力衰竭的患者根据随机数表法分为对照组和试验组。对照组患者口服罗沙司他胶囊, 体重低于 60 kg 者, 每次 100 mg, 体重高于 60 kg 者, 每次 120 mg; 每周 3 次。对照组患者酌情给予 β 受体阻滞剂、血管紧张素 II 受体拮抗剂、他汀类药物、硝酸酯类药物及生活方式的指导。试验组患者在此基础上联合口服唯立西呱片, 每次 2.5 mg, qd。治疗时长为 6 个月。对 2 组的临床疗效、心功能相关指标、凋亡相关因子、炎症因子、内皮功能指标、贫血、铁代谢, 并进行安全性评价。**结果** 本研究共纳入 125 例, 试验组纳入 63 例、对照组纳入 62 例。治疗后, 试验组和对照组的总有效率分别为 90.48% (57 例/63 例) 和 77.42% (48 例/62 例), 在统计学上差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 试验组和对照组的左室射血分数分别为 $(55.87 \pm 7.05)\%$ 和 $(50.02 \pm 6.13)\%$, 左室收缩末期容积分别为 (75.08 ± 14.29) 和 (80.45 ± 13.88) mL, 左室舒张末期容积分别为 (109.61 ± 21.25) 和 (117.91 ± 24.73) mL, 6 min 步行试验分别为 (454.69 ± 38.68) 和 (409.59 ± 39.68) m, B 型脑钠肽水平分别为 (530.54 ± 36.68) 和 (578.73 ± 43.62) ng $\cdot$ L⁻¹, 高敏肌钙蛋白 I 水平分别为 (24.62 ± 4.17) 和 (32.59 ± 4.83) ng $\cdot$ L⁻¹; 可溶性细胞凋亡因子水平分别为 (3.15 ± 0.79) 和 (5.70 ± 0.99) μ g $\cdot$ L⁻¹, 可溶性细胞凋亡因子配体水平分别为 (2.30 ± 0.57) 和 (9.06 ± 1.40) μ g $\cdot$ L⁻¹; 白介素 - 1 β 水平分别为 (5.47 ± 0.72) 和 (7.96 ± 0.66) pg $\cdot$ mL⁻¹, 白介素 - 6 水平分别为 (14.36 ± 2.95) 和 (18.77 ± 3.11) pg $\cdot$ mL⁻¹, 一氧化氮合酶水平分别为 (55.00 ± 5.25) 和 (50.40 ± 5.83) U $\cdot$ mL⁻¹, 一氧化氮水平分别为 (128.86 ± 28.04) 和 (117.62 ± 23.15) μ mol $\cdot$ L⁻¹, 试验组上述指标与对照组比较, 在统计学上差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。试验组的药物不良反应主要为症状性低血压、高钾血症、恶心呕吐, 对照组的药物不良反应主要为恶心呕吐、上腹不适、乏力; 试验组和对照组药物不良反应总发生率分别为 9.52% (6 例/63 例) 和 9.68% (6 例/62 例), 在统计学上差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** 维立西呱片和罗沙司他胶囊的联合应用改善了血透合并心肌梗死后慢性心力衰竭患者的心功能及心室重构, 降低炎症因子及凋亡相关因子, 保护血管内皮细胞, 临床疗效显著, 优于单药罗沙司他胶囊及慢性心衰基础药物的效果, 且药物不良反应较少。

关键词: 维立西呱片; 罗沙司他胶囊; 血液透析; 心肌梗死后心力衰竭; 安全性评价

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2026.07.001

中图分类号: R692.5

文献标志码: A

文章编号: 1001-6821(2026)07-0901-07

Abstract: Objective To observe the effects and safety of vericiguat tablets combined with roxadustat capsules in hemodialysis patients with heart failure after myocardial infarction. **Methods** Hemodialysis patients with chronic heart failure after myocardial infarction were randomly assigned into the treatment group and the control group based on the random number table method. Patients in the control group orally took roxadustat capsules, beta-blockers, angiotensin II receptor antagonists, statins, nitrates and lifestyle guidance as appropriate. Roxadustat capsules: for those weighing less than 60 kg, 100 mg per time; for those weighing more than 60 kg, take 120 mg each time; 3 times a week. Patients in the treatment group were given oral administration of vericiguat tablets on this basis, 2.5 mg each time, once a day. The treatment duration lasted six months. The clinical efficacy, heart function-related indicators, apoptosis-related factors, inflammatory factors, endothelial function indicators, anemia, iron metabolism conditions and safety evaluation were compared between the two groups. **Results** A total of 125 cases were enrolled in this study. The treatment group included 63 cases, and the control group included 62 cases. After the treatment, the total effective rates of the treatment group and the control group were 90.48% (57 cases/63 cases) and 77.42% (48 cases/62 cases), respectively, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, the left ventricular ejection fraction in the treatment and the control groups were $(55.87 \pm 7.05)\%$ and $(50.02 \pm 6.13)\%$, respectively; the left ventricular end systolic volumes were (75.08 ± 14.29) and (80.45 ± 13.88) mL, respectively; the left ventricular end diastolic volumes were (109.61 ± 21.25) and (117.91 ± 24.73) mL, respectively; the 6-minute walking tests were (454.69 ± 38.68) and (409.59 ± 39.68) m, respectively; the B-type natriuretic peptide levels were (530.54 ± 36.68) and (578.73 ± 43.62) ng $\cdot$ L⁻¹, respectively; the high-sensitivity troponin I levels were (24.62 ± 4.17) and (32.59 ± 4.83) ng $\cdot$ L⁻¹, respectively; the soluble apoptosis factor levels were (3.15 ± 0.79) and (5.70 ± 0.99) μ g $\cdot$ L⁻¹, respectively; the soluble apoptosis factor ligand levels were (2.30 ± 0.57) and (9.06 ± 1.40) μ g $\cdot$ L⁻¹, respectively; the interleukin-1 β levels were (5.47 ± 0.72) and (7.96 ± 0.66) pg $\cdot$ mL⁻¹, respectively; the interleukin-6 levels were (14.36 ± 2.95) and (18.77 ± 3.11) pg $\cdot$ mL⁻¹, respectively; the nitric oxide synthase levels were (55.00 ± 5.25) and (50.40 ± 5.83) U $\cdot$ mL⁻¹, respectively; the nitric oxide levels were (128.86 ± 28.04) and (117.62 ± 23.15) μ mol $\cdot$ L⁻¹, respectively. The above indicators in the treatment group were statistically significantly different from those in the control group (all $P < 0.05$). The main adverse drug reactions in the treatment group were symptomatic hypotension, hyperkalemia and nausea and vomiting, while those in the control group were mainly nausea and vomiting, upper abdominal discomfort and fatigue. The total incidence of adverse drug reactions in the two groups was 9.52% (6 cases/63 cases) and 9.68% (6 cases/62 cases), respectively. There was no statistically significant difference ($P > 0.05$). **Conclusion** Vericiguat tablets combined with roxadusta capsules has improved the cardiac function and ventricular remodeling of hemodialysis patients with chronic heart failure after myocardial infarction, reduced inflammatory factors and apoptosis-related factors, protected vascular endothelia, and achieved remarkable clinical efficacy, which is superior to that of roxadustat capsules alone with basic drugs for chronic heart failure, and has fewer adverse reactions.

Key words: vericiguat tablet; roxadustat capsule; hemodialysis; heart failure after myocardial infarction; safe evaluation

心血管事件是维持性血液透析患者的主要死亡原因,包括心肌梗死、恶性心律失常、心因性猝死等^[1],其中心肌梗死后心力衰竭在规律透析患者中的发病率、住院率尤其高。唯立西呱片是可溶性鸟苷酸环化酶(soluble guanylyl cyclase, sGC)刺激剂,其通过增强一氧化氮-sGC-环磷酸鸟苷通路活性,提升心肌细胞内环鸟苷酸水平,改善心肌能量代谢及线粒体功能,抑制心肌纤维化与心肌细胞凋亡,具有改善心

功能及延缓心室重构的作用^[2]。但唯立西呱片对维持性血液透析患者心肌梗死后心力衰竭的作用仍需进一步研究。罗沙司他胶囊是脯氨酰羟化酶抑制剂,通过促进内源性促红素(erythropoietin, EPO)的生成及铁的吸收利用等改善肾性贫血^[3]。近期在动物实验中发现罗沙司他能减轻心肌缺血再灌注损伤^[4]。但罗沙司他胶囊对血透合并心肌梗死后心力衰竭患者心功能的影响仍需进一步研究。本研究主要探讨

维立西呱片联合罗沙司他胶囊治疗血透合并心肌梗死后慢性心力衰竭患者的临床疗效和安全性,为此类特殊患者的联合用药提供依据。

材料、对象与方法

1 病例选择

2024年1月1日至2024年12月1日在本院血液透析科门诊治疗的血透合并心肌梗死后慢性心力衰竭(chronic heart failure after myocardial infarction, CHFAMI)者为研究对象。本研究经河北医科大学第二医院伦理委员会的批准(伦理批号:2020-R94-R01;2024年通过伦理持续审查)。

诊断与入选标准 符合《2020 心肌梗死后心力衰竭防治专家共识》^[5]中心肌梗死后心力衰竭的诊断标准。①明确的心肌梗死病史后出现的慢性心力衰竭;②维持性血液透析半年及以上且尿素清除指数(clearance-time-volume urea clearance index, Kt/V) ≥ 1.0 者;③存在肾性贫血,血红蛋白(hemoglobin, Hb) $\leq 115 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$,需持续应用罗沙司他胶囊者。

排除标准 ①合并严重心脏器质性病变者,包括心脏室壁瘤形成、瓣膜重度关闭不全、全心扩大、心律失常等;②合并反复容量性心力衰竭者;③合并急性感染者;④合并急性脑血管意外、肝损伤、恶性肿瘤者;⑤合并血液系统疾病、活动性出血、重度营养不良者;⑥意识不清者;⑦临床资料不全者。

2 药品、试剂与仪器

罗沙司他胶囊,规格:每粒 20 mg,批号:20230710,批准文号:国药准字 H20180023,罗沙司他胶囊,规格:每粒 50 mg,批号:20230725,批准文号:国药准字 H20180024,均为中国北京市珐博进医药公司生产;唯立西呱片,规格:每粒 2.5 mg,批号:20231221,批准文号:国药准字 HJ20220050,德国 Bayer AG 公司生产;可溶性细胞凋亡因子(soluble factor associated suicide, sFas)及其配体(soluble factor associated suicide ligand, sFasL)、白介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、白介素-6(interleukin-6, IL-6)、一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)酶联免疫吸附法试剂盒,均购自上海 Sigma-Aldrich 贸易公司;NO(nitric oxide, NO)硝酸还原酶试剂盒,购自上海沪震生物科技有限公司。

SonoAce X8 心脏彩色多普勒超声诊断仪,上海市三星麦迪逊医疗器械有限公司产品;CX-9000 血细胞分析仪,广东深圳迈瑞医疗国际有限公司产品;

LABOSPECT 008 AS 全自动生化分析仪,江苏苏州日立高新公司产品。

3 分组与治疗方法

将患者用随机数表法分为试验组和对照组。对照组患者给予口服罗沙司他胶囊治疗,体重低于 60 kg 者,每次 100 mg,体重高于 60 kg 者,每次 120 mg;每周 3 次;根据 Hb 水平调整罗沙司他胶囊的剂量。Hb 目标值为 $100 \sim 120 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 。按照《2020 心肌梗死后心力衰竭防治专家共识》^[5]对照组患者酌情给予 β 受体阻滞剂、血管紧张素 II 受体拮抗剂、他汀类药物、硝酸酯类药物;同时给予生活方式的指导,包括低盐饮食、戒烟、监测血压并调整降压药物、控制血脂及血糖等。试验组患者在此基础上联合口服唯立西呱片,每次 2.5 mg, *qd*。唯立西呱片使用剂量依据其药品说明书;本研究使用的剂量为其最小剂量。治疗时长为 6 个月。

4 观察指标与疗效评价

心功能相关指标^[6] 于治疗前和治疗后,通过彩色多普勒超声仪对患者进行超声心动图的检查,记录患者的左室射血分数(left ventricular rejection fraction, LVEF);通过 Simpson's 双平面法计算左室收缩末期容积(left ventricular end systolic volume, LVESV)和左室舒张末期容积(left ventricular end diastolic volume, LVEDV)。治疗前后,采集患者空腹外周静脉血 5 mL,以 $3400 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 10 min 后获得血清置于 $-80 \text{ }^{\circ}\text{C}$ 医用冰箱保存。应用全自动生化分析仪测定 B 型脑钠肽(B type natriuretic, BNP)和高敏肌钙蛋白 I (high sensitivity troponin I, hscTn I)。6 min 步行试验(6-minute walk test, 6MWT):于治疗前后,测定 2 组患者 6 min 的步行距离,若有任何不适随时停止,结果以米(m)表示。连续 3 天由同一测试者测试 3 次,取平均值。以 6MWT 作为评价心功能相关的运动耐量。

凋亡相关因子检测 于治疗前后,用酶联免疫吸附法测定血清 sFas、sFasL。

炎症因子和血管内皮功能检测 于治疗前后,用酶联免疫吸附法测定 IL-1 β 和 IL-6;用免疫比浊法测定 C 反应蛋白(C reaction protein, CRP);用酶联免疫吸附法检测 NOS 水平、硝酸还原酶法检测 NO 水平。

贫血及铁代谢指标 于治疗前后,采集患者空腹透析前外周静脉血 3 mL。静脉血标本以 EDTA 管抗凝保存,并以血液分析仪检测 Hb。取患者外周静脉血的血清用生化分析仪检测血清铁(serum iron, SI)、总铁结合力(total iron binding capacity, TIBC)、白蛋白

及血脂等;采取免疫比浊法检测铁蛋白 (serum ferritin, SF)。转铁蛋白饱和度 (transferrin saturation, TSAT) 计算公式为血清铁/血清总铁结合力 $\times 100\%$ 。

临床疗效评价^[7] 分为显效、有效和无效。显效:慢性心衰症状、体征有明显改善或美国纽约心脏病学会 (New York Heart Association, NYHA) 心功能分级改善 2 级及以上。有效:慢性心衰症状、体征有轻微改善或 NYHA 心功能分级改善 1 级。无效:慢性心衰症状、体征无改善,甚至持续加重。总有效率 = (显效数量 + 有效数量)/总数量 $\times 100\%$ 。

安全性评价 治疗期间,统计 2 组患者发生症状性低血压、高钾血症、咳嗽、头晕、血管性水肿、恶心呕吐、肝功能损伤等药物不良反应。

5 统计学处理

用 SPSS 26.0 软件进行统计学分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本 *t* 检验,组内比较用配对样本 *t* 检验。计数资料以率 (%) 表示,2 组间计数资料比较用 χ^2 检验。

结 果

1 一般资料

本研究最终共纳入 125 例患者,其中试验组纳入 63 例,对照组纳入 62 例。对 2 组患者的性别、年龄、体质质量指数、估算的肾小球滤过率 (estimated glomerular filtration rate, eGFR)、Kt/V、CHFAMI 持续时间、NYHA 心功能分级、糖尿病比例、平均动脉压、白蛋白及血脂等基线资料进行比较,在统计学上差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$),组间具有可比性,见表 1。

2 2 组患者心功能相关指标的比较

经过 6 个月的治疗,试验组和对照组患者的 BNP

表 1 2 组患者一般资料的比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of general data between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

Item	Control (<i>n</i> = 62)	Treatment (<i>n</i> = 63)
Sex (male/female)	35/27	35/28
Age (year)	53.92 $\pm$ 5.26	52.65 $\pm$ 6.15
BMI (kg $\cdot$ m ⁻²)	24.52 $\pm$ 4.21	23.96 $\pm$ 4.88
eGFR (ml $\cdot$ min ⁻¹ $\cdot$ 1.73m ⁻²)	5.85 $\pm$ 0.88	5.50 $\pm$ 0.92
Kt/V	1.21 $\pm$ 0.21	1.22 $\pm$ 0.19
CHFAMI duration (month)	12.50 $\pm$ 2.60	13.00 $\pm$ 3.50
NYHA heart function grading (II/III/IV)	20/30/12	19/31/13
Diabetes rate (%)	19 (30.65)	20 (32.36)
Mean arterial pressure (mmHg)	115.50 $\pm$ 9.68	114.06 $\pm$ 9.90
Albumin (g $\cdot$ L ⁻¹)	39.75 $\pm$ 4.38	38.82 $\pm$ 4.05
Total Cholesterol (mmol $\cdot$ L ⁻¹)	3.81 $\pm$ 0.75	3.93 $\pm$ 0.82
Triglyceride (mmol $\cdot$ L ⁻¹)	1.68 $\pm$ 0.32	1.59 $\pm$ 0.28

BMI: Body mass index; eGFR: Estimated glomerular filtration rate; Kt/V: Clearance - time - volume urea clearance index; CHFAMI: Chronic heart failure after myocardial infarction; NYHA: New York Heart Association; Control group: Treated with roxadustat; Treatment group: Treated with roxadustat combined with vericiguat.

和 hscTn I 较治疗前均显著下降, LVEF 和 6MWT 较治疗前均显著增加, LVESV 和 LVEDV 较治疗均显著缩小,在统计学上差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。治疗后,试验组的 BNP、hscTn I、LVESV 和 LVEDV 水平均显著低于同期对照组水平,在统计学上差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。治疗后,试验组的 LVEF 和 6MWT 水平均显著高于同期对照组水平,在统计学上差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$),见表 2。

3 2 组患者心肌细胞凋亡相关因子的比较

治疗前,试验组和对照组患者的 sFas 水平分别为 (15.60 $\pm$ 3.42) 和 (14.79 $\pm$ 3.17) $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, sFasL 水平分别为 (9.06 $\pm$ 1.40) 和 (8.85 $\pm$ 1.19) $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$,

表 2 2 组患者心功能相关指标的比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of cardiac function - related indicators between two groups ($\bar{x} \pm s$)

Item	Control (<i>n</i> = 62)		Treatment (<i>n</i> = 63)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
BNP (ng $\cdot$ L ⁻¹)	692.15 $\pm$ 40.20	578.73 $\pm$ 43.62 *	688.20 $\pm$ 38.03	530.54 $\pm$ 36.68 **
hs - cTn I (ng $\cdot$ L ⁻¹)	41.34 $\pm$ 5.16	32.59 $\pm$ 4.83 *	43.28 $\pm$ 6.34	24.62 $\pm$ 4.17 **
LVEF (%)	47.65 $\pm$ 6.80	50.02 $\pm$ 6.13 *	47.82 $\pm$ 7.14	55.87 $\pm$ 7.05 **
LVESV (mL)	88.20 $\pm$ 14.25	80.45 $\pm$ 13.88 *	89.78 $\pm$ 16.30	75.08 $\pm$ 14.29 **
LVEDV (mL)	134.33 $\pm$ 24.90	117.91 $\pm$ 24.73 *	136.97 $\pm$ 24.81	109.61 $\pm$ 21.25 **
6MWT (m)	388.29 $\pm$ 41.65	409.59 $\pm$ 39.68 *	385.72 $\pm$ 37.72	454.69 $\pm$ 38.68 **

BNP: B type natriuretic; hs - cTn I: High sensitivity troponin I; LVEF: Left ventricular rejection fraction; LVESV: Left ventricular end systolic volume; LVEDV: Left ventricular end diastolic volume; 6MWT: 6 - minute walk test; Compared with control group at the same time, * $P < 0.05$; Compared with before treatment in the same group, ** $P < 0.05$.

2组比较,在统计学上差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。治疗后,试验组和对照组患者的sFas水平分别为 (3.15 ± 0.79) 和 $(5.70 \pm 0.99) \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$,sFasL水平分别为 (2.30 ± 0.57) 和 $(9.06 \pm 1.40) \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$,2组比较在统计学上差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),且试验组患者sFas、sFasL均显著低于对照组(均 $P<0.05$)。

4 2组患者炎症因子和内皮功能的比较

治疗后,试验组和对照组患者的IL-1 β 、IL-6和CRP较治疗前均下降,NOS和NO较治疗前均升高,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。治疗后,试验组患者的IL-1 β 和IL-6水平均低于同期对照组水平,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。治疗后,试验组患者的NOS和NO水平均高于同期对照组水平,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),见表3。

5 2组患者贫血及铁代谢指标的比较

治疗后,试验组和对照组患者的Hb、SI和TSAT较治疗前均升高,SF较治疗前均下降,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。治疗后,试验组患者的Hb、SI、TSAT和SF水平与同期对照组相比,差异

均无统计学意义(均 $P>0.05$),见表4。

6 2组患者的临床疗效评价

治疗后,试验组和对照组患者的总有效率分别为90.48%(57例/63例)和77.42%(48例/62例),在统计学上差异具有统计学意义($P<0.05$),见表5。

7 安全性评价

治疗期间,试验组患者中共发生症状性低血压2例,高钾血症2例,恶心呕吐2例。对照组患者中共发生恶心呕吐3例,上腹部不适2例,乏力1例。试验组和对照组患者的总药物不良反应发生率分别为9.52%(6例/63例)和9.68%(6例/62例),在统计学上差异无统计学意义($P>0.05$)。

表5 2组患者临床疗效的比较($n, \%$)

Table 5 Comparison of clinical efficacy in two groups($n, \%$)

Item	Control($n=62$)	Treatment($n=63$)
Excellent	29(46.77)	32(50.79)
Effective	19(30.65)	25(39.68)
Invalid	14(22.58)	6(9.52)
Total effective	48(77.42)	57(90.48)*

Compared with control group, * $P<0.05$.

表3 2组患者炎症因子和内皮功能的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of microinflammatory factors and endothelial function between two groups($\bar{x} \pm s$)

Item	Control($n=62$)		Treatment($n=63$)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
IL-1 β ($\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$)	10.76 $\pm$ 1.92	7.96 $\pm$ 0.66*	10.90 $\pm$ 1.36	5.47 $\pm$ 0.72*#
IL-6($\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$)	25.33 $\pm$ 3.02	18.77 $\pm$ 3.11*	25.10 $\pm$ 3.29	14.36 $\pm$ 2.95*#
CRP($\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$)	7.83 $\pm$ 1.19	6.02 $\pm$ 1.12*	7.52 $\pm$ 1.04	5.86 $\pm$ 0.84*
NOS($\text{U} \cdot \text{mL}^{-1}$)	40.82 $\pm$ 5.21	50.40 $\pm$ 5.83*	41.33 $\pm$ 5.65	55.00 $\pm$ 5.25*#
NO($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	105.95 $\pm$ 18.26	117.62 $\pm$ 23.15*	107.25 $\pm$ 22.63	128.86 $\pm$ 28.04*#

IL-1 β : Interleukin-1 β ; IL-6: Interleukin-6; CRP: C reaction protein; NOS: Nitric oxide synthase; NO: Nitric oxide; Compared with control group at the same time, # $P<0.05$; Compared with before treatment in the same group, * $P<0.05$.

表4 2组患者贫血及铁代谢指标的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of anemia and iron metabolism indicators between two groups($\bar{x} \pm s$)

Item	Control($n=62$)		Treatment($n=63$)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Hb($\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	81.27 $\pm$ 10.84	100.63 $\pm$ 13.25*	82.90 $\pm$ 11.73	102.71 $\pm$ 14.61*
SI($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	10.94 $\pm$ 2.30	23.76 $\pm$ 2.49*	11.10 $\pm$ 2.27	24.34 $\pm$ 2.66*
TSAT(%)	20.03 $\pm$ 4.47	30.00 $\pm$ 6.07*	21.53 $\pm$ 5.00	30.78 $\pm$ 6.79*
SF($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)	364.02 $\pm$ 30.09	257.17 $\pm$ 28.22*	370.73 $\pm$ 31.33	253.94 $\pm$ 26.12*

Hb: Hemoglobin; SI: Serum iron; TIBC: Total iron binding capacity; SF: Serum ferritin; Compared with control group at the same time, # $P<0.05$; Compared with before treatment in the same group, * $P<0.05$.

讨 论

心肌梗死后心力衰竭对于血液透析患者的预后造成非常严重的后果,其1年死亡率为60%,5年死亡率为90%^[8]。国外研究指出维立西呱具有改善心力衰竭患者心功能的作用^[9]。罗沙司他可上调低氧诱导因子 α 水平,改善肾性贫血,起到保护心肌的作用^[10]。本研究探讨维立西呱片及罗沙司他胶囊联用对透析合并心梗后心衰患者的临床疗效。

本研究表明,维立西呱片联合罗沙司他胶囊的应用可以改善受试者心功能,明显优于单药罗沙司他胶囊的效果,突出体现了维立西呱对此类患者心衰的正向作用。维立西呱片是近年来治疗射血分数降低型心力衰竭的新型药物^[11]。BRASIL等^[12]发现,维立西呱片可减少心力衰竭的高危患者近期病情恶化和心血管病死亡的风险,本研究的主要研究结果与上述研究基本一致。本研究表明,维立西呱片与罗沙司他胶囊联用后,sFasL显著下降。sFas和sFasL水平降低提示维立西呱可通过调控Fas/FasL凋亡通路,减少心肌细胞凋亡,从而保护心肌结构与功能。维立西呱片同时可通过上调抗凋亡蛋白B细胞淋巴瘤因子2的表达,抑制半胱氨酸天冬氨酸特异性蛋白酶活性,阻断凋亡执行^[13],显著降低心肌细胞凋亡。维立西呱片还可改善继心输出量下降所致的内皮功能损伤和氧化应激^[14],与其抑制线粒体介导的凋亡作用有关^[15]。本研究提示,2种药物联用后微炎症水平及内皮功能均明显改善,此结果间接印证了上述机制。本研究表明,罗沙司他胶囊对贫血及铁代谢作用明显。罗沙司他胶囊是近年来在慢性肾病领域有突破性进展的新型药物^[16]。若干国内外研究论证了罗沙司他胶囊通过抑制脯氨酰羟化酶而激活低氧诱导因子信号通路的机制,纠正肾性贫血及调节铁代谢状态^[17-18]。本研究中罗沙司他胶囊对于贫血及铁代谢的作用同之前的研究结果一致。国内学者发现应用罗沙司他胶囊后微炎症因子下降^[19]。本研究中,2组患者微炎症及内皮功能较治疗前改善,与之前研究结果一致。本研究将维立西呱片与罗沙司他胶囊联合应用,从2种药物不同的机制着手,观察此2种药物联用对血液透析合并心梗后心力衰竭患者的疗效及安全性,具备理论创新性与临床实践价值。

本研究中创新性地将维立西呱片和罗沙司他胶囊联合应用,从不同的机制出发,改善了血透合并心

肌梗死后慢性心力衰竭患者的心功能,同时降低炎症因子及凋亡相关因子,保护血管内皮细胞,临床疗效显著,优于单药罗沙司他胶囊及慢性心衰基础药物的效果,且药物不良反应较少。

本研究存在一定的局限性。首先本研究为单中心研究,样本量相对有限,可能存在选择偏倚。其次随访时间为6个月,对于透析合并心力衰竭这种慢性疾病,需要更长时间的随访来观察受试者是否会出现主要不良心血管事件(major adverse cardiovascular events,MACE)和长期预后的差异。第三,本研究虽然观察了多个心功能相关的指标,但缺乏如心脏磁共振等更精确的评价心室重构的手段。在未来的工作中,我们将进一步扩大样本量,延长随访时间,采取更精准的心脏评估手段,更全面地评估维立西呱片联合罗沙司他胶囊对血透合并心梗后心衰患者的长期疗效和安全性。

参考文献:

- [1] 赵梦琪,张杨,张松利,等. 晚期慢性肾脏病患者冠状动脉粥样硬化性心脏病治疗方案研究进展[J]. 心血管病学进展,2023,44(7):581—584.
- [2] 冯嘉旭,张于,郭宝林,等. 维立西呱在心力衰竭患者治疗中应用的研究进展[J]. 心脏杂志,2025,37(2):221—227.
- [3] 李作林,刘宏,刘必成.《罗沙司他治疗肾性贫血中国专家共识》解读[J]. 中国实用内科杂志,2022,42(11):911—914.
- [4] 姚金东,王妮妮,刘亚然. 罗沙司他减轻小鼠心肌缺血再灌注损伤的作用和机制研究[J]. 中国医学创新,2022,19(8):15—19.
- [5] 中国医师协会心血管内科医师分会,中国心血管健康联盟,心肌梗死后心力衰竭防治专家共识工作组. 2020 心肌梗死后心力衰竭防治专家共识[J]. 中国循环杂志,2020,35(12):1166—1180.
- [6] 中华医学会心血管病学分会,中国康复医学会心肺预防与康复专业委员会,中华心血管病杂志编辑委员会. 六分钟步行试验临床规范应用中国专家共识[J]. 中华心血管病杂志,2022,5(X5):432—442.
- [7] CONG J, ZHU Y, DU J, et al. Mapping the minnesota living with heart failure questionnaire (MLHFQ) to SF-6Dv2 in Chinese patients with heart failure[J]. *Health Qual Life Outcomes*,2022,20(1):98.
- [8] TOMEY M I, CHYOU J Y. Management considerations for acute coronary syndromes in chronic kidney disease[J]. *Curr Cardiol Rep*,2024,26(5):303—312.
- [9] MENTZ R J, STEBBINS A, BUTLER J, et al. Recurrent hospitalizations and response to vericiguat in heart failure and reduced ejection fraction[J]. *JACC Heart Fail*,2024,12(5):839—846.
- [10] ZHAO Y, XIONG W, LI C, et al. Hypoxia-induced signaling in the cardiovascular system: Pathogenesis and therapeutic targets[J]. *SIGNAL TRANSDUCT TAR*,2023,8(1):431.

- [11] HEIDENREICH P A, BOZKURT B, AGUILAR D, *et al.* 2022AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association joint committee on clinical practice guidelines [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2022, 79(17): e263—e421. 2022-05-03 [2026-01-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35363499/>.
- [12] BRASIL FRAGA I, MEDINA PATRICIO J, DAMIAO SOUZA L, *et al.* Eficácia e segurança do Vericiguat na insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida; Uma revisão sistemática [J]. *JMBR*, 2025, 2(6): 208—219.
- [13] 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.
- [14] HARADA T, KONDO H, NAKAMURA K, *et al.* Soluble guanylate cyclase stimulator vericiguat attenuates angiotensin II - induced oxidative stress and cardiac remodeling [J]. *Circ J*, 2025, 89(7): 982—991.
- [15] 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.
- [16] 肖佳, 刘书馨, 张爽. 罗沙司他促红细胞生成素抵抗的维持性血液透析患者炎症因子的影响 [J]. *中国实用内科杂志*, 2021, 41(12): 1061—1063.
- [17] SUGAHARA M, TANAKA T, NANGAKU M. Future perspectives of anemia management in chronic kidney disease using hypoxia-inducible factor - prolyl hydroxylase inhibitors [J/OL]. *Pharmacol Ther*, 2022, 239: 108272. 2022-11-01 [2025-11-02]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36031160/>.
- [18] 任宁君, 葛丹亘, 朱珏, 等. 罗沙司他口服治疗对腹膜透析肾性贫血患者铁代谢及微炎症反应的影响 [J]. *中国药物应用与监测*, 2023, 20(5): 299—303.
- [19] 陈瑞丰, 于沛, 王志婷, 等. 罗沙司他联合多糖铁复合物、生血宁治疗重组人促红素效果不佳的维持性血液透析肾性贫血患者的临床研究 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2024, 40(12): 1704—1708.

(本文编辑:王珊 收稿日期 2026-01-12)

· 科学文摘 ·

铜绿假单胞菌对经典及新型 β -内酰胺类抗菌药物的放突变浓度及第一步耐药机制的表型与基因组学分析

引自: MIQUEL ÀNGEL S F, MARIA ANTONIA G F, ANTONIO O *et al.* Mutant prevention concentrations and phenotypic and genomic profiling of first - step resistance mechanisms to classical and novel β - lactams in *Pseudomonas aeruginosa* [J/OL]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2025, 69(4): e0194224. 2025-03-11 [2026-04-30]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40067045/>.

近年来,越来越多的新型抗铜绿假单胞菌 β -内酰胺类抗菌药物被引入临床,但耐药性的出现仍然是治疗铜绿假单胞菌感染的主要关注点。在此,我们比较了铜绿假单胞菌对经典和新型 β -内酰胺类抗菌药物的突变预防浓度(mutant prevention concentrations, MPCs)和一步耐药突变体的性质。我们在 PAO1、PAOMS ($\Delta mutS$) 和 3 个属于高风险克隆 ST111、ST175 和 ST235 的广泛耐药(extensively drug-resistant, XDR)临床菌株中,重复测定了头孢他啶、头孢他啶/阿维巴坦、头孢洛芬/他唑巴坦、亚胺培南、亚胺培南/雷利巴坦、美罗培南、美罗培南/瓦博巴坦、氨曲南、氨曲南/阿维巴坦和头孢地尔的 MPCs。通过测定敏感性谱和全基因组测序,对每个菌株和抗菌药物从显示生长的最高浓度中获得的四个突变体进行表征。亚胺培南/雷利巴坦呈现最低的 MPC 值,其次是头孢洛芬/他唑巴坦。总体而言,突变体的最低抑菌浓度(minimum inhibitory concentrations, MICs)与抗菌药物选择浓度一致,除了头孢地尔的 MICs 要低得多。头孢他啶/阿维巴坦和亚胺培南/雷利巴坦的 MPCs 低于相应单独 β -内酰胺的 MPCs。相比之下,在大多数菌株中,美罗培南 + 瓦博巴坦和氨曲南 + 阿维巴坦的 MPCs 相同。头孢洛芬/他唑巴坦和头孢他啶/阿维巴坦衍生物在 *ampC*、*galU*、*cpxRS* 和/或在亲本菌株(ST235)中存在时的 *bla_{OXA-2}* 中出现突变。头孢地尔突变体主要在铁摄取系统中存在缺陷,特别是肺炎链球菌铁摄取蛋白 A/树突状细胞(pneumococcal iron uptake protein A/dendritic cell, PiuA/DC)。所有碳青霉烯类都以 *oprD* 作为一步机制。亚胺培南/雷利巴坦、美罗培南 + 瓦博巴坦和氨曲南 + 阿维巴坦选择的突变经常包括外排泵和调节因子。亚胺培南 + 雷利巴坦还选择了 *aroB* 突变。本研究首次描述了铜绿假单胞菌对经典和新型 β -内酰胺类抗菌药物的 MPCs 和一步耐药机制。所识别的现有经典和新型 β -内酰胺类抗菌药物之间共同和差异的耐药发展模式应有助于指导 XDR 铜绿假单胞菌感染的治疗策略。