

维立西呱联合伊伐布雷定治疗慢性心力衰竭的临床研究

杨德玉¹, 孙建秀¹, 李宾公², 石莹心^{3*}

1. 青岛市第八人民医院 东院区 心血管内科, 山东 青岛 266000

2. 青岛市市立医院 东院区 心血管内二科, 山东 青岛 266000

3. 青岛市第八人民医院 东院区 重症医学科, 山东 青岛 266000

摘要: **目的** 探讨维立西呱片联合盐酸伊伐布雷定片治疗慢性心力衰竭的临床疗效。**方法** 选取2023年6月—2025年5月在青岛市第八人民医院就诊的慢性心力衰竭患者共计95例, 患者按随机数字表法分为对照组(47例)和治疗组(48例)。对照组口服盐酸伊伐布雷定片, 2次/d, 初始剂量5 mg/次, 3~4周后调整为7.5 mg/次。治疗组在对照组基础上口服维立西呱片, 1次/d, 初始剂量2.5 mg/次, 每2周增加1次剂量, 维持剂量10 mg/次。两组患者连续治疗3个月。比较两组的治疗效果、心率(HR)、平均动脉压(MAP)、心功能指标、生活质量、血清纤维化指标。**结果** 治疗组的总有效率为91.67%, 对照组的总有效率为76.60%, 组间比较差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后, 两组的HR、MAP均明显降低($P<0.05$), 且治疗组的HR、MAP均明显低于对照组($P<0.05$)。两组治疗后的左房内径(LAD)明显降低, 左心室射血分数(LVEF)、心排血量(CO)明显升高($P<0.05$); 治疗组治疗后的LAD明显低于对照组, LVEF、CO明显高于对照组($P<0.05$)。治疗后, 两组的明尼苏达生活质量量表(MLHFQ)评分均降低($P<0.05$), 治疗组的MLHFQ评分明显低于对照组($P<0.05$)。两组患者治疗后的血清生长分化因子-15(GDF-15)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、结缔组织生长因子(CTGF)水平明显降低($P<0.05$); 治疗组治疗后的血清GDF-15、MMP-9、CTGF水平明显低于对照组($P<0.05$)。**结论** 维立西呱片联合盐酸伊伐布雷定片可提高慢性心力衰竭的临床疗效, 改善心率、血压、心功能和生活质量, 延缓心肌重塑进程。

关键词: 维立西呱片; 盐酸伊伐布雷定片; 慢性心力衰竭; 心率; 平均动脉压; 左房内径; 左心室射血分数; 心排血量; 明尼苏达生活质量量表评分; 生长分化因子-15; 基质金属蛋白酶-9; 结缔组织生长因子

中图分类号: R972 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2026)01-0109-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2026.01.015

Clinical study of vericifrat combined with ivabradine in treatment of chronic heart failure

YANG Deyu¹, SUN Jianxiu¹, LI Bingong², SHI Yingxin³

1. Department of Cardiovascular Medicine, Qingdao Eighth People's Hospital, East Hospital Area, Qingdao 266000, China

2. No. 2 Department of Cardiovascular Internal Medicine, Qingdao Municipal Hospital, East Hospital Area, Qingdao 266000, China

3. Intensive Care Unit, Qingdao Eighth People's Hospital, East Hospital Area, Qingdao 266000, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical efficacy of Vericiguat Tablets combined with Ivabradine Hydrochloride Tablets in treatment of chronic heart failure. **Methods** A total of 95 patients with chronic heart failure who were admitted to Qingdao Eighth People's Hospital from June 2023 to May 2025 were selected. The patients were divided into control group (47 cases) and treatment group (48 cases) using a random number table. The control group was *po* administered with Ivabradine Hydrochloride Tablets, twice daily, starting with 5 mg per dose and adjusted to 7.5 mg per dose after 3 – 4 weeks. The treatment group was *po* administered with Vericiguat Tablets on the basis of the control group, once daily, starting with 2.5 mg per dose, with the dose increased every 2 weeks, and maintained at 10 mg per dose. Two groups received continuous treatment for 3 months. The therapeutic effects, heart rate (HR), mean arterial pressure (MAP), cardiac function indicators, quality of life, and serum fibrosis markers were compared between two groups. **Results** The total effective rate of the treatment group was 91.67%, while the total effective rate of the control group was

收稿日期: 2025-11-23

基金项目: 山东省自然科学基金项目(ZR2023MH268)

作者简介: 杨德玉(1988—), 男, 主治医师, 硕士, 研究方向为心血管内科。E-mail: yangdeyu888@163.com

*通信作者: 石莹心(1989—), 女, 主治医师, 硕士, 研究方向为重症医学/呼吸系病。E-mail: ddshiyingxin@sina.com

76.60%, and the difference between two groups was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, the HR and MAP of two groups were significantly reduced ($P < 0.05$), and the HR and MAP of the treatment group were significantly lower than those of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the left atrial diameter (LAD) significantly decreased in two groups, while the left ventricular ejection fraction (LVEF) and cardiac output (CO) significantly increased ($P < 0.05$). The LAD of the treatment group was significantly lower than that of the control group after treatment, while LVEF and CO were significantly higher than those of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the Minnesota Quality of Life Questionnaire (MLHFQ) scores of two groups decreased ($P < 0.05$), and the MLHFQ score of the treatment group was significantly lower than that of the control group ($P < 0.05$). The serum levels of growth differentiation factor-15 (GDF-15), matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), and connective tissue growth factor (CTGF) were significantly reduced in two groups after treatment ($P < 0.05$). The serum levels of GDF-15, MMP-9, and CTGF in the treatment group were significantly lower than those in the control group after treatment ($P < 0.05$). **Conclusion** The combination of Vericiguat Tablets and Ivabradine Hydrochloride Tablets can improve the clinical efficacy of chronic heart failure, improve heart rate, blood pressure, heart function, and quality of life, and delay the process of myocardial remodeling.

Key words: Vericiguat Tablets; Ivabradine Hydrochloride Tablets; chronic heart failure; HR; MAP; LAD; LVEF; CO; MLHFQ score; GDF-15; MMP-9; CTGF

慢性心力衰竭是由于心脏结构或功能异常导致心输出量不能满足机体代谢需求的临床综合征,主要表现为活动耐力下降、呼吸困难、端坐呼吸、夜间阵发性呼吸困难、下肢水肿、体质量波动等症状,不仅显著降低生活质量,还可导致频繁住院、心律失常、肾功能受损、全身多器官功能障碍,严重者可致死亡^[1]。慢性心力衰竭的临床治疗以改善心功能、缓解症状和延缓疾病进展为目标,常用治疗药物包括血管紧张素转化酶抑制剂、血管紧张素 II 受体阻滞剂、 β 受体阻滞剂、利尿剂、醛固酮拮抗剂、心脏糖苷等^[2]。伊伐布雷定是一种选择性 If 通道抑制剂,可通过减慢窦房结自律性心率而不影响心肌收缩力,从而降低慢性心力衰竭患者的心脏负荷,并改善运动耐力^[3]。维立西呱是一种新型口服可溶性鸟苷酸环化酶 (sGC) 刺激剂,通过激活 sGC,尤其在原有一氧化氮 (NO)-sGC-cGMP 通路功能受损时,提高细胞内环磷酸鸟苷 (cGMP) 水平,从而缓解血管张力、改善心肌和血管功能^[4]。本研究对慢性心力衰竭患者采用维立西呱片联合盐酸伊伐布雷定片进行治疗,取得了理想疗效。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取 2023 年 6 月—2025 年 5 月在青岛市第八人民医院就诊的慢性心力衰竭患者共计 95 例,其中男 51 例,女 44 例;年龄 52~69 岁,平均 (60.46 \pm 3.24) 岁;病程 2~7 年,平均 (3.54 \pm 0.88) 年;原发病为高血压 40 例、冠心病 38 例、心肌病 26 例;心功能分级 II 级 18 例、III 级 59 例、IV 级 18 例。本研究符合青岛市第八人民医院伦理委员会标准 (审批号 [2023]-医审-0417-03)。

纳入标准: (1) 符合慢性心力衰竭的临床诊疗标准^[5]; (2) 肝肾功能基本正常; (3) 自愿加入并签订知情同意书; (4) 同意随访并完成检查。

排除标准: (1) 酒精性心肌病、风湿性心肌病、心源性休克、心肌梗死、重度瓣膜病、严重心律失常等疾病; (2) 急慢性感染性病变; (3) 急性心肌损伤; (4) 其他主要脏器严重器质性病变; (5) 免疫系统、内分泌系统、血液系统严重病变; (6) 精神障碍; (7) 对维立西呱、伊伐布雷定药物过敏; (8) 心脏手术治疗史。

1.2 药物

维立西呱片,规格 2.5 mg/片,德国拜耳公司,批号 20230412、20240209、20250117。盐酸伊伐布雷定片,规格 5 mg/片,江苏永安制药有限公司,批号 20230506、20240301、20250211。

1.3 分组和治疗方法

患者按随机数字表法分为对照组 (47 例) 和治疗组 (48 例)。对照组中男 26 例,女 21 例;年龄 51~68 岁,平均 (60.20 \pm 3.37) 岁;病程 2~7 年,平均 (3.40 \pm 0.85) 年;原发病为高血压 21 例、冠心病 18 例、心肌病 12 例;心功能分级 II 级 10 例、III 级 29 例、IV 级 8 例。治疗组中男 25 例,女 23 例;年龄 52~69 岁,平均 (60.72 \pm 3.11) 岁;病程 2~7 年,平均 (3.68 \pm 0.91) 年;原发病为高血压 19 例、冠心病 20 例、心肌病 14 例;心功能分级 II 级 8 例、III 级 30 例、IV 级 10 例。两组资料无明显差异,具有临床可比性。

全部患者进行基础治疗,包括利尿、降压、降糖、调脂。对照组口服盐酸伊伐布雷定片,2 次/d,初始剂量 5 mg/次,3~4 周后调整为 7.5 mg/次。治

疗组在对照组基础上口服维立西呱片, 1 次/d, 初始剂量 2.5 mg/次, 每 2 周增加 1 次剂量, 维持剂量 10 mg/次。两组患者连续治疗 3 个月。

1.4 临床疗效判断标准^[6]

显效: 积分降低 > 75%; 有效: 积分降低 50%~75%; 无效, 积分降低 < 50%; 加重: 积分增大。

总有效率 = (显效例数 + 有效例数) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 心率 (HR) 和平均动脉压 (MAP) 治疗前后静息状态下测定其 HR 和 MAP, 3 次取平均值。

1.5.2 心功能指标 患者在治疗前后完成超声心动图检查, 仪器为飞利浦 IU22 型彩色超声诊断仪, 心动图参数为左心室射血分数 (LVEF)、左房内径 (LAD)、心排量 (CO), 选取 3 个有效心动周期的平均值作为最终数值。

1.5.3 生活质量 治疗前后以明尼苏达生活质量量表 (MLHFQ) 对生活质量进行评估, 包括呼吸、活动受限、情绪等共 21 个项目, 每个项目 0~5 分,

MLHFQ 评分分值越小则生活质量越佳^[7]。

1.5.4 血清纤维化指标 获得患者治疗前后的肘静脉血 3 mL, 经 2 500 r/min 离心操作 15 min 后分离出上血清, 使用 BACTEC 9050 System 型自动酶标仪 (美国 BD 公司) 以酶联免疫法测定血清生长分化因子-15 (GDF-15)、基质金属蛋白酶-9 (MMP-9)、结缔组织生长因子 (CTGF) 的水平, 试剂盒均购自美国 BD 公司。

1.6 不良反应观察

记录头晕、头痛、恶心呕吐、消化不良的情况

1.7 统计学方法

数据录入软件 SPSS 27.0 处理, 计量资料的对比以 *t* 检验进行, 计数资料的对比行 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组治疗效果比较

由表 1 可知, 治疗组的总有效率为 91.67%, 对照组的总有效率为 76.60%, 组间比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

表 1 两组患者治疗效果比较

Table 1 Comparison on treatment effects between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	加重/例	总有效率/%
对照	47	18	18	8	3	76.60
治疗	48	23	21	4	0	91.67*

与对照组对比: * $P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ vs control group.

2.2 两组 HR 和 MAP 比较

由表 2 可知, 治疗后, 两组的 HR、MAP 均明显降低 ($P < 0.05$), 且治疗组的 HR、MAP 均明显低于对照组 ($P < 0.05$)。

2.3 两组心功能指标比较

由表 3 可知, 两组治疗后的 LAD 明显降低, LVEF、CO 明显升高 ($P < 0.05$); 治疗组治疗后的 LAD 明显低于对照组, LVEF、CO 明显高于对照组 ($P < 0.05$)。

2.4 两组生活质量比较

由表 4 可知, 治疗后, 两组的 MLHFQ 评分均降低 ($P < 0.05$), 治疗组的 MLHFQ 评分明显低于对照组 ($P < 0.05$)。

2.5 两组血清纤维化指标比较

由表 5 可知, 两组治疗后的血清 GDF-15、MMP-9、CTGF 水平明显降低 ($P < 0.05$); 治疗组治疗后的血清 GDF-15、MMP-9、CTGF 水平明显低于对照

组 ($P < 0.05$)。

2.6 两组不良反应比较

由表 6 可知, 对照组的不良反应发生率为 10.64%, 治疗组的不良反应发生率为 12.50%, 组间未见明显差异。

表 2 两组患者 HR、MAP 比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on HR and MAP between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	HR/(次·min ⁻¹)	MAP/mmHg
对照	47	治疗前	92.99 ± 6.82	94.10 ± 9.36
		治疗后	87.34 ± 5.53*	86.27 ± 7.78*
治疗	48	治疗前	93.72 ± 6.51	94.46 ± 9.78
		治疗后	82.16 ± 5.09*▲	80.35 ± 6.21*▲

与同组治疗前对比: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后对比: ▲ $P < 0.05$

(1 mmHg=133 Pa)。

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment (1 mmHg=133 Pa).

表 3 两组患者 LVEF、LAD、CO 的比较 ($\bar{x} \pm s$)
Table 3 Comparison on LVEF, LAD, and CO between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	LVEF/%	LAD/mm	CO/(L·min ⁻¹)
对照	47	治疗前	39.01±5.73	47.60±2.36	2.83±0.72
		治疗后	44.67±6.24*	43.14±2.09*	3.54±1.01*
治疗	48	治疗前	38.72±5.91	47.82±2.18	2.78±0.69
		治疗后	54.66±7.29*▲	41.05±2.25*▲	4.79±1.05*▲

与同组治疗前对比: **P*<0.05; 与对照组治疗后对比: ▲*P*<0.05。
**P* < 0.05 vs same group before treatment; ▲*P* < 0.05 vs control group after treatment.

表 4 两组患者 MLHFQ 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)
Table 4 Comparison on MLHFQ scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	MLHFQ 评分	
		治疗前	治疗后
对照	47	53.10±11.47	31.24±8.83*
治疗	48	53.72±12.50	23.18±7.36*▲

与同组治疗前对比: **P*<0.05; 与对照组治疗后对比: ▲*P*<0.05。
**P* < 0.05 vs same group before treatment; ▲*P* < 0.05 vs control group after treatment.

表 5 两组患者血清纤维化指标水平比较 ($\bar{x} \pm s$)
Table 5 Comparison on serum fibrosis markers between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	GDF-15/(ng·L ⁻¹)	MMP-9/(ng·L ⁻¹)	CTGF/(μg·L ⁻¹)
对照	47	治疗前	1 360.99±294.13	430.87±79.23	234.50±35.14
		治疗后	1 076.57±204.87*	177.16±42.78*	149.37±30.23*
治疗	48	治疗前	1 382.62±289.25	437.24±78.04	237.81±34.59
		治疗后	894.36±177.62*▲	148.59±34.15*▲	126.09±22.56*▲

与同组治疗前对比: **P*<0.05; 与对照组治疗后对比: ▲*P*<0.05。
**P* < 0.05 vs same group before treatment; ▲*P* < 0.05 vs control group after treatment.

表 6 两组患者出现不良反应情况
Table 6 Adverse reactions between two groups

组别	n/例	头晕/例	头痛/例	恶心呕吐/例	消化不良/例	发生率/%
对照	47	2	1	1	1	10.64
治疗	48	1	1	2	2	12.50

3 讨论

慢性心力衰竭发病机制复杂, 涉及心肌损伤、心室重构、神经内分泌激活、慢性炎症、氧化应激等多重途径, 常见相关因素包括冠心病、高血压、糖尿病、心肌病等[8]。流行病学数据显示, 慢性心力衰竭在全球中老年人群中患病率逐年上升, 占成年人群的 1%~2%, 而随着年龄增长至 70 岁以上人群患病率可超过 10%, 男性略高于女性[9]。

临床研究表明, 伊伐布雷定在慢性心力衰竭患者中可有效降低心率, 改善左心室充盈和射血时间, 从而减少心脏氧耗, 延缓心室重构, 降低心力

衰竭住院和心血管事件风险, 同时改善患者运动耐力和生活质量, 其疗效与对窦房结特异性抑制、优化心脏能量代谢密切相关[10]。维立西呱属于靶向 sGC 刺激剂, 在标准治疗基础上联合该药可进一步降低慢性心力衰竭患者心血管死亡的复合事件发生率, 其机制为通过增强 cGMP/蛋白激酶 G (PKG) 信号通路减轻心肌重塑、抑制纤维化和炎症, 改善心肌顺应性和舒张功能, 从而延缓心室重构以改善患者的临床预后[11]。本研究结果显示, 治疗组的总有效率、HR、MAP 均明显优于对照组, 且 MLHFQ 评分较对照组更低, 提示维立西呱联合伊伐布雷定

可提高慢性心力衰竭的临床疗效,进一步改善心率和血压,提高患者生活质量。

LVEF 下降反映左室收缩功能受损, LAD 增大提示左房压力升高与心室负荷增加,而 CO 降低则直接反映心输出量不足和组织灌注受限,三者共同揭示慢性心力衰竭患者心脏功能减退和心室重构的病理特征^[12]。本研究发现,治疗组治疗后的 LAD 明显低于对照组, LVEF、CO 明显高于对照组,结果证实维立西呱联合伊伐布雷定可显著改善慢性心力衰竭患者的心功能,减轻心肌重塑。

GDF-15 是一种应激诱导的细胞因子,通过调控心肌细胞凋亡、炎症反应和纤维化信号通路促进心肌间质胶原沉积,在心肌受损、炎症或压力过载状态下显著升高,其水平与慢性心力衰竭患者心室重构、心肌纤维化程度密切相关^[13]。MMP-9 可降解心肌基质成分,维持心肌细胞外基质动态平衡,但其过度激活会破坏心肌结构,并促进异常重塑,在慢性心力衰竭中 MMP-9 水平升高与心室扩张、胶原沉积、心室顺应性下降显著相关^[14]。CTGF 是一种慢性心力衰竭纤维化、疾病进展的重要分子标志,可刺激成纤维细胞增殖、胶原蛋白合成和细胞外基质重塑, CTGF 水平升高与慢性心力衰竭患者心肌间质纤维化程度、左室收缩舒张功能下降密切相关^[15]。本研究结果显示,治疗组治疗后的 GDF-15、MMP-9、CTGF 明显低于对照组,提示维立西呱联合伊伐布雷定有助于延缓慢性心力衰竭患者心肌重塑进程,对保护心功能发挥积极意义。

综上所述,维立西呱片联合盐酸伊伐布雷定片可提高慢性心力衰竭的临床疗效,改善心率、血压、心功能和生活质量,延缓心肌重塑进程。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 李锦, 蔡琳.《2021 ESC 急性心力衰竭诊断和治疗指南(2023 重点更新)》要点解读 [J]. 心血管病学进展, 2024, 45(1): 74-78.
- [2] 翟凤. 慢性心力衰竭药物治疗的最新进展 [J]. 心血管病防治知识, 2023, 13(29): 93-96.
- [3] 程丽丹, 江一唱, 晏凯利, 等. 伊伐布雷定联合常规治疗慢性心力衰竭的疗效与安全性观察 [J]. 药物流行病学杂志, 2017, 26(9): 589-592.
- [4] 但素平, 罗素新. 维立西呱对 HFrEF 患者心功能、血清 sST2 和 BNP 的影响研究 [J]. 重庆医学, 2024, 53(6): 877-882.
- [5] 王志燕, 陈晨, 吕强, 等. 2021 年 ESC 急性心力衰竭诊断与治疗指南解读 [J]. 中华心血管病杂志, 2021, 49(12): 1252-1255.
- [6] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行) [J]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 77-84.
- [7] 王贤良, 刘洪伟, 毛静远, 等. 基于中国文化改良明尼苏达心力衰竭生存质量量表的测评 [J]. 中国中西医结合杂志, 2016, 36(9): 1072-1075.
- [8] 韩额尔德木图, 马月宏, 王海燕, 等. 慢性心衰的病理生理及发病机制研究进展 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2016, 14(12): 1349-1352.
- [9] 樊蓉, 石永鹏, 万小芬. 326 例患者慢性心力衰竭流行病学特征及疾病负担分析 [J]. 公共卫生与预防医学, 2022, 33(4): 133-136.
- [10] 钱海燕, 黄凯, 胡志成, 等. 伊伐布雷定对老年心力衰竭患者生物标记物的影响 [J]. 中国病案, 2016, 17(12): 82-84.
- [11] 陈琳, 郭保川, 吴少军, 等. 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(9): 1379-1386.
- [12] 曹省, 陈金玲, 郭瑞强, 等. 二维斑点追踪显像和实时三维超声心动图对慢性心力衰竭患者左心房功能和同步性的研究 [J]. 中华超声影像学杂志, 2013, 22(9): 753-757.
- [13] 陈厚良, 程小兵, 胡泽平. 生长分化因子 15 和肝细胞生长因子对老年慢性心力衰竭患者随访 5 年死亡事件的预测价值 [J]. 中华老年医学杂志, 2023, 42(12): 1395-1399.
- [14] 王肇俊. 老年慢性心力衰竭血清标志物 TNF- α 和 MMP-9 的检测及对预后判断的价值 [J]. 临床心血管病杂志, 2014, 30(8): 696-698.
- [15] 何丽英. 联合检测 CTGF 和 NT-ProBNP 在心衰诊断中的应用价值 [J]. 心血管病防治知识, 2015, 12(16): 105-107.

【责任编辑 解学星】