

维利西呱在心力衰竭治疗中的研究进展

王茹婷 杨 春 杨 玲

摘 要 当今心力衰竭的发生率仍在持续增长,治疗心力衰竭的药物也在不断更新发展。近年来研究发现,新型可溶性鸟苷酸环化酶激动剂维利西呱(vericiguat)可通过一氧化氮(nitric oxide, NO) - 可溶性鸟苷酸环化酶(soluble guanylate cyclase, sGC) - 环磷鸟嘌呤核苷(cyclic guanosine monophosphate, cGMP)途径改善心脏功能及预后。维利西呱不仅可以增强 sGC 对 NO 的敏感度,也可独立于 NO 直接与 sGC 结合从而增加 cGMP,减缓心脏损伤。对于治疗心力衰竭的合并症,维利西呱也显示出良好的应用前景。目前对维利西呱的研究包括动物实验以及 3 期临床试验等,本文就维利西呱的作用机制及相关研究进展进行综述。

关键词 可溶性鸟苷酸环化酶 维利西呱 心力衰竭 一氧化氮 - 可溶性鸟苷酸环化酶 - 环磷鸟嘌呤核苷途径

中图分类号 R45;R54;R972

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2022.09.003

心力衰竭是由于心室充盈或射血损伤从而导致呼吸困难或体力受限的一种临床综合征^[1]。统计学研究显示,当今心力衰竭的发生率仍在持续增长,心力衰竭的存在使患者家庭及社会面临沉重的医疗及经济负担^[2,3]。据《中国心血管健康与疾病报告 2020 概要》推算,中国心力衰竭患者人数约 890 万^[4]。目前对于治疗各种心力衰竭的传统药物包括肾素 - 血管紧张素系统抑制剂、 β 受体阻滞剂、盐皮质激素受体拮抗剂及利尿剂等^[3]。随着近年来的基础及临床研究证据的积累,血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂(angiotensin receptor - neprilysin inhibitors, ARNI)、钠葡萄糖共转运蛋白 - 2 抑制剂(sodium - glucose co - transporter - 2 inhibitors, SGLT2i)、可溶性鸟苷酸环化酶(soluble guanylate cyclase, sGC)激动剂维利西呱(vericiguat)等正逐步成为治疗心力衰竭的热点药物^[5]。其中,维利西呱已于 2021 年 1 月经 FDA 批准并在美国上市,中国也已于 2020 年 8 月提交上市申请,用于治疗经历心力衰竭恶化事件后左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)低于 45% 的症状性慢性心力衰竭患者^[6]。

一、维利西呱的作用机制

目前的一系列基础及临床研究表明,不同于传统治疗慢性心力衰竭的拮抗神经激素途径,一氧化氮

(nitric oxide, NO) - 可溶性鸟苷酸环化酶 - 环磷鸟嘌呤核苷(cyclic guanosine monophosphate, cGMP)途径成为了治疗的新靶点^[7]。在心力衰竭患者中,氧化应激对内皮的损伤降低了 NO 的生物利用率,导致 sGC 的相对不足及 cGMP 的生成减少^[8]。sGC 是携带血红素基团的内源性 NO 的受体。一般情况下,NO 由内皮一氧化氮合成酶产生并迅速扩散到下面的血管平滑肌细胞,与 sGC 上的修复性血红素基团以高亲和力结合后,sGC 会催化第二信使 cGMP 的合成,cGMP 与 3 种类型的细胞内蛋白质相互作用后,通过抑制血小板及白细胞对血管内皮的黏附实现对血管壁的抗血栓及细胞保护作用^[9]。因此,cGMP 的缺乏会导致冠状动脉微血管功能障碍、心肌纤维化、心肌细胞僵硬等,这可能导致进一步的炎症及心肌损伤^[10]。鉴于此,维利西呱通过刺激 sGC 弥补 cGMP 的不足而被开发用于治疗慢性心力衰竭。

维利西呱在 cGMP 途径中表现出双重作用机制。一方面,在生理情况下,NO 通过与血红素基团上的中心亚铁离子结合来刺激 sGC,诱发亚铁离子 - 组氨酸(His105)键的裂解并导致构象重组,激活其催化结构域,增加 cGMP 的产生^[9]。维利西呱通过稳定 NO - 血红素复合物使 sGC 对 NO 敏感,导致心肌细胞及血管平滑肌细胞内的 cGMP 增加,因此与 NO 具有协同作用^[11]。另一方面,在心力衰竭氧化应激的情况下,血红素基团的中心亚铁离子会被氧化成铁离子,sGC 因其结构不稳而不含血红素,此时的 sGC 与 NO 结合力差,但可直接由结合到 sGC 的维利西呱刺激,增强 cGMP 的途径并直接影响血管张力^[8,12,13]。

维利西呱除了其血管扩张特性外,动物模型中给

基金项目:国家自然科学基金资助项目(面上项目)(82070405)

作者单位:213003 苏州大学附属第三医院心血管内科(王茹婷、杨玲);210029 南京医科大学附属第一医院麻醉及围术期医学科(杨春)

通信作者:杨玲,主任医师,副教授,博士生导师,电子邮箱:linda_yi@sina.com

予低剂量 sGC 激动剂也被证明具有直接的抗纤维化作用,在没有任何血流动力学影响的情况下可改善心肌重构及舒张功能^[14]。与其他 sGC 激动剂的基础及临床研究比较,基于维利西呱的血管扩张作用及改善心室顺应性、舒张功能、心室-动脉偶合及心力衰竭患者的心功能储备等作用,维利西呱很适合作为心力衰竭药物进行开发^[15]。

二、维利西呱的基础研究及动物实验

维利西呱相关的基础研究及动物实验迄今为数不多。其中,Follmann 等^[9]对过量表达 sGC 的大鼠重组细胞系研究显示,维利西呱对重组 sGC 的刺激具有浓度依赖性,且该刺激可被 sGC 抑制剂完全阻断,即维利西呱表现出强效和选择性 sGC 激动剂的所有特征。而大鼠离体心脏研究的结果显示,在测试的最高浓度下,维利西呱对心脏收缩舒张功能及心率均无明显影响,维利西呱以浓度依赖的模式降低冠状动脉灌注压^[9]。此外,用 NO 合酶抑制剂处理的肾素转基因大鼠的长期研究结果显示,使用 3mg/kg 每日 1 次(QD)及 10mg/kg QD 维利西呱的大鼠血压升高的速度显著延缓,心室肥大剂量依赖性减少,肾脏功能明显改善,同时 21 天后的存活率呈剂量依赖性增加,分别为 70% 及 90%,而安慰剂组的存活率仅为 25%^[9]。这些研究结果表明,维利西呱能在高血压引起的内脏损伤模型中维持心脏及肾脏功能,并大幅降低总体病死率,显示其治疗与心肾综合征有关的心血管疾病具有有益作用^[16]。

三、维利西呱治疗心力衰竭的临床研究

维利西呱的 I 期临床试验包括来自欧洲、中国及日本的 6 项独立、随机、单/双盲临床试验,研究了维利西呱的安全性、耐受性、药物效应动力学(pharmacodynamics,PD)及药物代谢动力学(pharmacokinetics,PK)^[18]。通过让健康受试男性单次及多次口服 1.25、2.5、5 及 10mg 维利西呱以确定其最佳药物剂量。与安慰剂组比较,经维利西呱治疗的受试者表现出心排出量及心脏指数的增加。PD 指标的变化表明,维利西呱 5mg 及以上的剂量具有明显的血管舒张作用。PK 参数支持维利西呱 QD 口服给药。健康的欧洲、中国及日本受试者对维利西呱口服 10mg QD 的耐受性普遍良好^[17,18]。此外,Becker 等^[19,20]研究评估了维利西呱与心力衰竭患者常用药物 ARNI、阿司匹林、华法林、地高辛及其他药物如奥美拉唑、氢氧化铝、利福平等之间安全性及与 PD、PK 的相互作用,结果显示,未观察到临床相关的 PD 或 PK 相互作用

且药物剂量无需调整,这些结论肯定了维利西呱的安全性,也表明维利西呱适用于需要多药治疗的患者群体。

II 期可溶性鸟苷酸环化酶激动剂在心力衰竭患者中的研究 SOCRATES 包括两项随机、平行分组、安慰剂对照、双盲、多中心研究^[21]。其中 SOCRATES-REDUCED 研究旨在评估在临床稳定后恶化的慢性心力衰竭及左心室射血分数(LVEF) < 45% 的患者中,口服 4 种不同剂量(1.25、2.5、5 及 10mg QD)的维利西呱治疗 12 周对钠尿肽轨迹的影响及耐受性。除 1.25mg QD 组外,所有积极治疗组均以 2.5mg QD 作为起始剂量^[10]。结果表明,对慢性恶性射血分数减低型的心力衰竭(heart failure with reduced ejection fraction,HFrEF)患者使用维利西呱,并不能显著改善 12 周后 N 末端脑钠肽前体(N-terminal of the pro-hormone brain natriuretic peptide,NT-proBNP)水平($P > 0.05$),不过该药物耐受性较好^[10,17]。虽然 10mg QD 组出现晕厥及低血压的情况相对较多,但大多发生在开始两周接受 2.5mg QD 剂量组,因此并没有影响研究的进行,并且 10mg QD 组的 NT-proBNP 水平有临床意义的下降趋势^[10,15,17]。除此以外,使用维利西呱治疗 12 周,HFrEF 患者的超敏 C 反应蛋白及尿酸较基线有剂量依赖性下降^[22]。

另一项研究 SOCRATES-PRESERVED 招募 LVEF $\geq 45\%$ 的患者且选用 NT-proBNP 及左心房容积作为两个主要终点^[13]。与安慰剂比较,在研究剂量范围内使用维利西呱治疗 12 周后并没有降低任何一个主要终点,但接受两种较高剂量(5mg 及 10mg QD)维利西呱的患者表现出症状减轻,堪萨斯心肌病问卷(Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire,KC-CQ)评分呈剂量依赖性改善。该研究表明,维利西呱在射血分数保留型的心力衰竭(heart failure with preserved ejection fraction,HFpEF)患者中具有有良好的耐受性,且可能提升其生活质量^[13]。

II b 期 VITALITY-HFpEF 试验招募了心力衰竭失代偿后的 HFpEF 患者,其主要目标是确定在治疗 24 周后与安慰剂组比较,15mg QD 及 10mg QD 的高剂量维利西呱是否能改善 HFpEF 患者的 KCCQ 评分(0~100 分,数值越高表示功能越好),次要目标是评估 6 分钟步行测试距离方面的疗效^[23,24]。结果显示,与安慰剂组比较,维利西呱组均没有显著改善 KCCQ 评分或 6 分钟步行测试距离($P > 0.05$)。在安全性方面,维利西呱 15、10mg QD 组及安慰剂组出现

症状性低血压的患者比例分别为 6.4%、4.2% 及 3.4%，晕厥患者分别为 1.5%、0.8% 及 0.4%，维利西呱 15mg QD 相对于 10mg QD 及安慰剂未发现明显优势^[23]。

Ⅲ期 VICTORIA 试验是一项随机、安慰剂对照、平行组、多中心、双盲的临床试验，该研究纳入了 5050 例患有慢性心力衰竭且 LVEF < 45% 的受试者，其主要目标是确定在标准护理 (standard-of-care, SOC) 的背景下，维利西呱相比于安慰剂可否延长 HFrEF 患者出现心血管病死亡或首次心力衰竭住院复合终点的时间^[15]。受试者首先服用维利西呱 2.5mg QD 连续两周作为起始剂量，再服用维利西呱 5mg QD 连续两周，之后服用维利西呱 10mg QD 达到目标剂量。该研究结果显示，在中位时间 10.8 个月时，使用维利西呱的受试者主要结果的发生率明显低于使用安慰剂者 ($P < 0.05$)。在安全性方面，此次研究过程中出现的不良反应事件主要为症状性低血压、晕厥及贫血，虽然维利西呱组相较于安慰剂组更易出现不良反应，但不良反应事件总体发生率比较，差异无统计学意义^[8]。

由于心力衰竭患者住院后病死率及再入院率较高，而维利西呱降低 HFrEF 患者心血管死亡或心力衰竭住院的风险，因此相关研究者对参加 VICTORIA 试验的相关患者数据进行了二次分析。在基线时这 5050 例患者中有 3378 例 (67%) 出院时间小于 3 个月或正在住院，871 例 (17%) 出院时间为 3~6 个月，801 例 (16%) 为心力衰竭恶化接受门诊治疗者。研究发现，中位随访期 10.8 个月内，出院时间小于 3 个月的患者更易发生心血管死亡或心力衰竭再住院事件。此外，与安慰剂比较，接受维利西呱治疗降低心血管死亡或心力衰竭住院的风险在因心力衰竭恶化接受门诊治疗的患者中最为显著 ($HR = 0.78$, 95% CI: 0.60 ~ 1.02)，这一研究肯定了维利西呱有益于心力衰竭患者的远期预后，并为需要反复门诊静脉利尿治疗的患者提供了治疗新选择^[25]。

近年来，一项关于维利西呱应用于 HFrEF 患者的Ⅲ期临床试验正在美洲、欧洲、澳洲等地开展，旨在评估维利西呱相较于安慰剂是否可降低首次心力衰竭住院或心血管病死亡的风险 (NCT05093933)。区别于 VICTORIA 试验，该试验的受试者限定为近 6 个月未因心力衰竭住院或最近 3 个月仅在门诊接受利尿剂治疗的 HFrEF 患者。因此，这项试验是对 VICTORIA 试验结果的补充及验证。目前，该试验正在

招募临床受试者，期待研究最终能取得令人满意的结果。

四、维利西呱治疗心力衰竭合并症的效果

ARNI 和维利西呱具有相同的细胞内下游信号，即 cGMP 途径，因此在心血管保护方面具有协同效应。ARNI 引起的心房利钠肽 (atrial natriuretic peptide, ANP) 水平升高和 sGC 刺激引起的血管舒张产生的联合降压作用可比每种单一药物更有效。此外，ANP 的增加和 cGMP 的刺激有利于心血管系统的内分泌效应，可通过抗肥厚、抗纤维化、抗炎和抗增殖特性减缓高血压患者的心血管重塑过程^[26]。鉴于 ARNI 和维利西呱均具有降血压的作用，未来这两种药物是否可以联合应用于顽固性高血压合并心力衰竭的治疗尚需开展进一步临床试验论证。

心房颤动作为心力衰竭常见的合并症，是心力衰竭患者自然病程中潜在的风险因素。研究者对 VICTORIA 试验的患者数据进行心房颤动的相关分析，结果显示在心力衰竭恶化的高危人群中，近一半患者存在心房颤动。与安慰剂比较，维利西呱可改善心力衰竭恶化人群的心血管结局，无论基线检查时患者是否合并心房颤动。此外，使用维利西呱不会增加心力衰竭患者发生心房颤动的风险 ($HR = 0.93$, 95% CI: 0.75 ~ 1.16)。因此，维利西呱可作为心力衰竭合并心房颤动患者的治疗新选择^[27]。

此外，在对参与 VICTORIA 试验的患者进行肾功能结果分析的研究中显示，当心力衰竭患者合并高钾血症或肾功能恶化时，可能无需减量或停止使用维利西呱，无论基线肾功能如何，维利西呱皆可对重度心力衰竭患者有益^[28]。

五、展望

目前开展的基础及临床研究表明，维利西呱在人群中具有良好的耐受性，对 HFrEF 患者有一定的疗效。基于此，加拿大心血管协会 (Canadian Cardiovascular Society, CCS)/中国心力衰竭论坛 (China Heart Failure Symposium, CHFS) 2021 版心力衰竭治疗指南率先推荐 HFrEF 患者的标准疗法及其初始剂量与最佳剂量目标，建议维利西呱起始剂量 2.5mg QD，目标剂量 10mg QD^[5]。

虽然维利西呱在上述两项有关 HFpEF 患者的临床试验中均没有显著改善主要终点，并且 Aimo 等^[29]通过网络 Meta 分析在 HFrEF 环境下探讨 ARNI、维利西呱及 SGLT2i 3 种治疗方法的相对疗效，结果显

示,与 SOC 比较,所有可用的治疗方法都给 HFrEF 患者带来了生存优势及降低心血管病死亡或心力衰竭住院风险的趋势,其中 SGLT2i 疗效最显著,维利西呱的疗效不甚明显。但不可否认的是,维利西呱给心力衰竭治疗带来了新思路及新选择,特别是已经耐受或不能耐受原有心力衰竭治疗的患者及具有心力衰竭合并症的患者。未来,有关维利西呱的疗效及不良反应有待于更多Ⅳ期临床研究及随机对照试验证据作进一步评价。维利西呱与其他药物在心力衰竭患者中的疗效对比及联合使用的方法均有待于深入研究。

参考文献

- Murphy SP, Ibrahim NE, Januzzi JL. Heart failure with reduced ejection fraction; a review[J]. JAMA, 2020, 324(5): 488–504
- Tomasoni D, Adamo M, Anker MS, *et al.* Heart failure in the last year: progress and perspective[J]. ESC Heart Fail, 2020, 7(6): 3505–3530
- Ullah W, Mukhtar M, Al-Mukhtar A, *et al.* Safety and efficacy of soluble guanylate cyclase stimulators in patients with heart failure: a systematic review and Meta-analysis[J]. World J Cardiol, 2020, 12(10): 501–512
- 中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告 2020 概要[J]. 中国循环杂志, 2021, 36(6): 521–545
- McDonald M, Virani S, Chan M, *et al.* CCS/CHFS heart failure guidelines update: defining a new pharmacologic standard of care for heart failure with reduced ejection fraction[J]. Can J Cardiol, 2021, 37(4): 531–546
- Markham A, Duggan S. Vericiguat: first approval[J]. Drugs, 2021, 81(6): 721–726
- 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
- Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, *et al.* Vericiguat in patients with heart failure and reduced ejection fraction[J]. N Engl J Med, 2020, 382(20): 1883–1893
- 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
- 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
- Sciatti E, Dallapellegrina L, Metra M, *et al.* New drugs for the treatment of chronic heart failure with a reduced ejection fraction: what the future may hold [J]. J Cardiovasc Med (Hagerstown), 2019, 20(10): 650–659
- Sandner P. From molecules to patients: exploring the therapeutic role

- of soluble guanylate cyclase stimulators[J]. Biol Chem, 2018, 399(7): 679–690
- 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
- Sandner P, Stasch JP. Anti-fibrotic effects of soluble guanylate cyclase stimulators and activators: a review of the preclinical evidence [J]. Respir Med, 2017, 122(Suppl 1): S1–S9
- 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
- Krishnan SM, Kraehling JR, Eitner F, *et al.* The impact of the nitric oxide (NO)/soluble guanylyl cyclase (sGC) signaling cascade on kidney health and disease: a preclinical perspective[J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(6): 1712
- 米未, 郁洋, 罗西. 治疗慢性心力衰竭的鸟苷酸环化酶激活剂维利西呱[J]. 现代药物与临床, 2018, 33(1): 193–196
- 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
- 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
- Boettcher M, Gerisch M, Lobmeyer 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
- Pieske B, Butler J, Filippatos G, *et al.* Rationale and design of the SOLuble guanylate Cyclase stimulator in heart failure studies (SOCRATES) [J]. Eur J Heart Fail, 2014, 16(9): 1026–1038
- 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
- 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
- Butler J, Lam CSP, Anstrom KJ, *et al.* Rationale and design of the VITALITY – HFpEF trial [J]. Circ Heart Fail, 2019, 12(5): e005998
- Lam CSP, Giczewska A, Sliwa K, *et al.* Clinical outcomes and response to vericiguat according to index heart failure event: insights from the victoria trial[J]. JAMA Cardiol, 2021, 6(6): 706–712

(转第 11 页)

后遗症的影响进行全面评价。(3)对不同水平淋巴结清扫后机体的免疫功能,包括细胞免疫和体液免疫功能进行定量评估,权衡不同水平淋巴结清扫的利弊,特别是对于恶性肿瘤的免疫监测功能的影响。(4)最好能就以上问题进行多学科讨论。

参考文献

- 1 Wang S, Zhou W, Zhang H, *et al.* Feasibility and long-term efficacy of video-assisted thoracic surgery for unexpected pathologic N2 disease in non-small cell lung cancer[J]. *Ann Thorac Med*, 2015, 8(3): 170-175
- 2 D'Amico TA, Niland J, Mamet R, *et al.* Efficacy of mediastinal lymph node dissection during lobectomy for lung cancer by thoracoscopy and thoracotomy[J]. *Ann Thorac Surg*, 2015, 92(1): 226-231
- 3 王成峰, 赵平, 应重视恶性肿瘤手术中的淋巴结清扫[J]. *中华医学杂志*, 2005, 85(22): 1516-1517
- 4 朱军, 翁鸢, 蔡铭, 等. 非小细胞肺癌伴纵隔淋巴结肿大胸腔镜下纵隔淋巴结清扫的探讨[J]. *临床肺科杂志*, 2014, 18(12): 2146-2148
- 5 韩立波, 李进东, 胡永校, 等. 肺癌淋巴结转移特点的研究[J]. *中华胸心血管外科杂志*, 2003, 19(5): 275-277
- 6 逢旭光, 蒋伟, 王群, 等. 早期非小细胞肺癌淋巴结清扫范围的探讨[J]. *中国临床医学*, 2012, 19(6): 616-618
- 7 贺政, 赵俊华, 任慧雯, 等. 448 例肺癌淋巴结转移规律分析及意义[J]. *山东医药*, 2011, 12(26): 120-121
- 8 王文才, 火旭东, 王进, 等. 胸腔镜与传统开胸手术对早期非小细胞肺癌治疗的比较研究[J]. *临床肺科杂志*, 2014, 18(11): 2062-2064
- 9 王可兵, 杨锦雷, 陈建华, 等. 112 例非小细胞肺癌淋巴结转移规律分析[J]. *临床肺科杂志*, 2015, 20(2): 234-236
- 10 Pedrazzoli S, DiCarlo V, Dionigi R, *et al.* Standard versus extended lymphadenectomy associated with pancreatoduodenectomy in the surgical treatment of adenocarcinoma of the head of the pancreas: a multicenter, prospective, randomized study Lymphadenectomy Study Group[J]. *Ann Surg*, 1998, 228(4): 508-517

- 11 Yeo CJ, Cameron JL, Sohn TA, *et al.* Pancreaticoduodenectomy with or without extended retroperitoneal lymphadenectomy for periaampullary adenocarcinoma: comparison of morbidity and mortality and short-term outcome[J]. *Ann Surg*, 1999, 229(5): 613-622
- 12 Nimura Y, Nagino M, Takao S, *et al.* Standard versus extended lymphadenectomy in radical pancreatoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the head of the pancreas: long-term results of a Japanese multicenter randomized controlled trial[J]. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2012, 19(3): 230-241
- 13 Jang JY, Kang MJ, Heo JS, *et al.* A prospective randomized controlled study comparing outcomes of standard resection and extended resection, including dissection of the nerve plexus and various lymph nodes, in patients with pancreatic head cancer [J]. *Ann Surg*, 2014, 259(4): 656-664
- 14 Li B, Zhang YW, Miao LS, *et al.* Esophagectomy with three-field versus two-field lymphadenectomy for middle and lower thoracic esophagenel cancer, Long-term outcomes of a randomized clinical trial [J]. *J Thoracic Oncology*, 2020, doi: 10.1016/j.jtho.2020.10.157
- 15 Ghurani GB, Penalver MA. An update on vulval cancer[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2001, 185(2): 294-299
- 16 刘志勇, 刘善荣. 循环肿瘤细胞在临床诊疗中的问题与展望[J]. *中华检验医学杂志*, 2017, 40(8): 569-572
- 17 Khan MI, Czarnecka AM, Duchnowska R, *et al.* Metastasis-initiating cells in renal cancer[J]. *Curr Signal Transduct ther*, 2014, 8(3): 240-246
- 18 Hardingham JE, Grover P, Winter MA, *et al.* Detection and clinical significance of circulating tumor in colorectal cancer-20 years of progress[J]. *Molecular Med*, 2015, 21(1): s25-31
- 19 Harryman WL, Hinton JP, Rubenstein CP, *et al.* The cohesive metastasis phenotype in human prostate cancer[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1866(2): 221-231
- 20 邓世超, 胡成平. 呼吸与危重症医学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2017: 318-319

(收稿日期: 2022-01-07)

(修回日期: 2022-02-28)

(接第 15 页)

- 26 Gallo G, Rubattu S, Volpe M. Targeting cyclic guanylate monophosphate in resistant hypertension and heart failure: are sacubitril/valsartan and vericiguat synergistic and effective in both conditions? [J]. *High Blood Press Cardiovasc Prev*, 2021, 28(6): 541-545
- 27 Ponikowski P, Alemanyeh W, Oto A, *et al.* Vericiguat in patients with atrial fibrillation and heart failure with reduced ejection fraction: insights from the VICTORIA trial[J]. *Eur J Heart Fail*, 2021, 23(8): 1300-1312
- 28 Voors AA, Mulder H, Reyes E, *et al.* Renal function and the effects of vericiguat in patients with worsening heart failure with reduced ejection

fraction: insights from the VICTORIA (Vericiguat Global Study in Subjects with HFrEF) trial[J]. *Eur J Heart Fail*, 2021, 23(8): 1313-1321

- 29 Aimo A, Pateras K, Stamatelopoulos K, *et al.* Relative efficacy of sacubitril-valsartan, vericiguat, and SGLT2 inhibitors in heart failure with reduced ejection fraction: a systematic review and network Meta-analysis[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2020, 35(5): 1067-1076

(收稿日期: 2022-02-17)

(修回日期: 2022-02-26)