创新药盘点系列报告（26）

——四大支柱后，HFrEF心衰领域还有哪些升级空间？

行业研究 · 行业专题

医药生物 · 生物制品

投资评级：优于大市（维持评级）

证券分析师：马千里
010-88005445
maqianli@guosen.com.cn
S0980521070001

证券分析师：陈曦炳
0755-81982939
chenxibing@guosen.com.cn
S0980521120001

证券分析师：彭思宇
0755-81982723
pengsiyu@guosen.com.cn
S0980521060003

请务必阅读正文之后的免责声明及其项下所有内容

摘要

- **HFrEF（射血分数降低的心衰）仍是心血管领域疾病负担最重、未满足需求最突出的慢病之一。**美国目前约有670万心衰患者，终生发病风险约24%，且患者规模仍在持续上升；其中HFrEF患者约300万人，兼具高死亡、高住院和持续生活质量受损等多重负担。过去三十年，HFrEF一线治疗逐步形成以ACEi/ARB/ARNI、β受体阻滞剂、MRA和SGLT2i为核心的“四大支柱”路径，显著改善了患者预后。与此同时，Entresto已于2025年在美国市场迎来仿制药进入，而2026年4月Dapagliflozin首个仿制药亦已在美国获批T2D适应症，HFrEF一线标准疗法的商业框架正逐步向全面仿制药化过渡。但从临床端看，以Vericiguat的VICTOR研究安慰剂组为例，在ARNI、SGLT2i、MRA和β受体阻滞剂均已较高比例使用的现代GDMT背景下，稳定期HFrEF患者心血管死亡及心衰导致住院事件风险仍达到~6.8/100人年及~7.6/100人年，残余风险依然较高。因此，四大支柱之后，HFrEF领域是否仍存在一条真正具备临床和商业意义的“升级路径”，成为值得回答的问题。

- **从机制角度看，HFrEF/心衰领域过去十余年已探索了大量新路径，但真正走通者并不多。**NO–sGC–cGMP轴中，最终仅有Vericiguat获批，且适应症局限于近期恶化的HFrEF细分人群，提示单纯血流动力学改善对长期硬终点的贡献有限；心肌收缩与钙调节方向虽具明确病理生理学基础，但GALACTIC-HF仅观察到以HF住院为主的有限复合终点获益，未能支撑上市；免疫炎症相关靶点目前更多布局于HFmr/pEF。整体来看，综合机制差异化、与标准治疗的互补性以及潜在长期终局价值等因素，“抗重构” 是值得重点关注的方向。

- **对于生物标志物和替代终点，我们认为其对远期“硬终点”的预测能力存在明确边界。**此类指标可以一定程度上定性判断药物是否具备向更大样本终局研究推进的价值，但难以支持对心血管死亡/心衰住院等获益进行精确定量外推。若一款药物能够在 3–6 个月维度同时表现出较强的“抗重构”信号，并伴随NT-proBNP明显下降及KCCQ改善，则其进入大样本“硬终点”临床研究的成功概率有望提升，但这些指标本身仍不足以单独替代心血管死亡/心衰住院等终点。

- **如果未来存在一款真正意义上的“第五支柱”药物，我们认为其首先需要在硬终点上体现出足够强的相对获益。**从历史锚点看，若复合终点HR能做到0.75~0.80，则已大致相当于2016年Entresto改写治疗格局时的疗效水平；而从临床研究可行性角度，在~5000例入组规模及当前治疗背景下的事件发生率基础简化推演下，达到统计学显著所需的HR下限可能已接近0.85。对于一款潜在HR=0.75~0.80的产品，若为每日口服给药，其临床价值、支付接受度和商业化天花板均有机会接近Entresto式成熟品牌药框架；若为“诱导+维持”IV方案，则尽管可能保留较强疗效，但因输注中心预约、到院治疗及长期依从性弱于口服，其渗透率理应相对口服情形给予一定折扣，商业化上限也应相应下修。

- **风险提示：**市场竞争加剧的风险、产品临床失败或有效性低于预期的风险、产品商业化不达预期的风险、技术升级迭代风险等。

目录

[01] 四大支柱后，HFrEF心衰领域还有哪些升级空间？

[02] 附录

心衰的分类

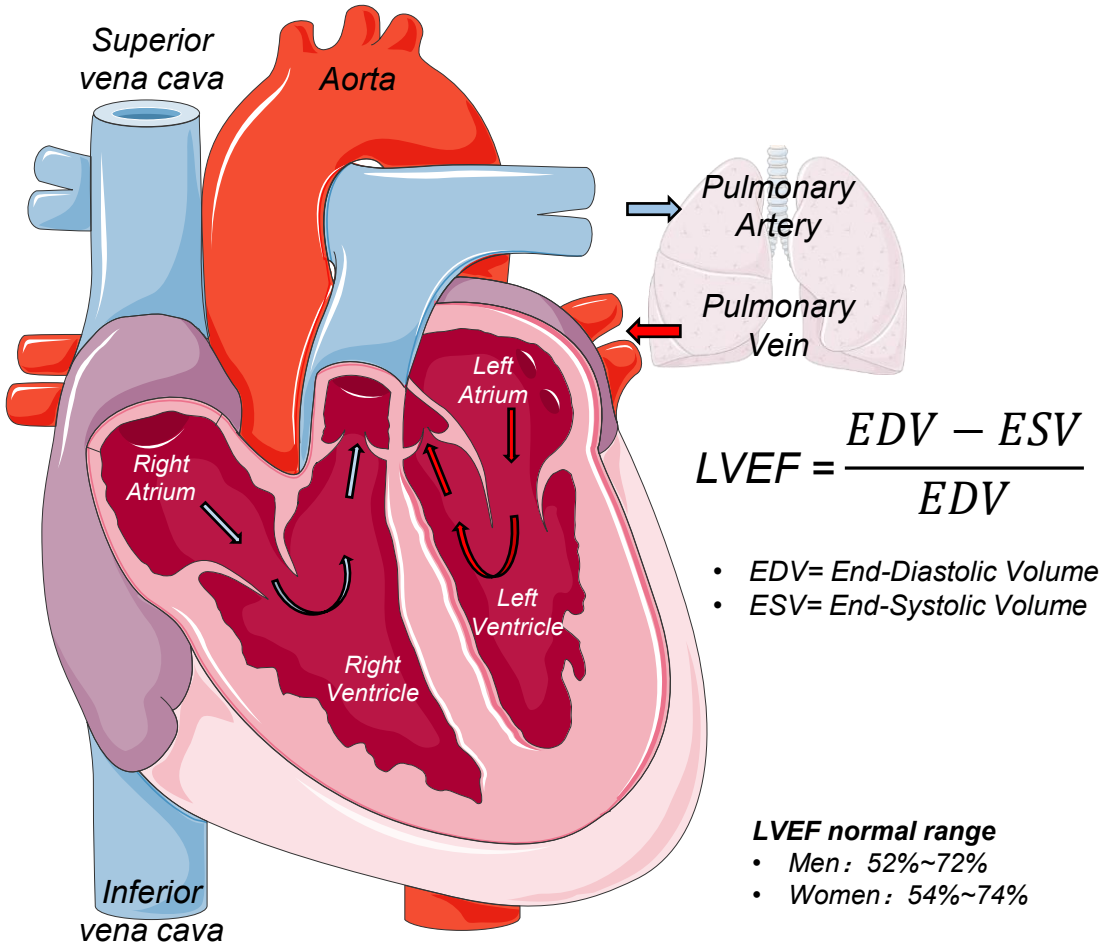
国信证券 GUOSEN SECURITIES

■ **心衰**/心力衰竭（Heart Failure）是一种临床综合征，其症状和/或体征由**心脏结构**和/或**功能异常**引起，包括左心室射血分数（LVEF）<50%、异常的心腔扩大、舒张早期二尖瓣血流速度/舒张早期二尖瓣环运动速度（E/e'）>15、中/重度心室肥厚，或中/重度瓣膜狭窄或反流等，并由BNP（B型利钠肽）或NT-proBNP（N端B型利钠肽原）水平升高和/或肺、体循环充血等客观证据所证实。

■ 根据超声心动图测定LVEF，可以将心衰分为：

- **HFrEF**（射血分数降低的心衰）：LVEF<= 40%；HFrEF从病理学角度可简单概括为：**左心室心肌收缩效率下降→每搏输出量下降→EF下降→神经内分泌代偿**（RAAS/SNS）→**重构**（remodeling），病因通常包括：**缺血性心脏病（~50%）、扩张型心肌病（15%~30%）**，以及瓣膜病/晚期高血压、心律失常、炎症/代谢疾病等原因。
- **HFmrEF**（射血分数轻度降低的心衰）：LVEF= 41%～49%；
- **HFpEF**（射血分数保留的心衰）：LVEF>= 50%；HFpEF异质性较强，根据**病因**和风险因素又可以进一步细分其表型，包括：
  - ✓ HFpEF-1（**血管**）：与高血压病、冠心病、冠状动脉微血管功能障碍相关；
  - ✓ HFpEF-2（**心肌病**）：患者可能有**肥厚型心肌病**、浸润性心肌病；
  - ✓ HFpEF-3（**右心和肺动脉**）：肺动脉高压伴或不伴右心功能障碍；
  - ✓ HFpEF-4（**瓣膜和心律失常**）：瓣膜疾病和以心房颤动为主的心律失常疾病导致；
  - ✓ HFpEF-5（**心脏外疾病**）：包括**糖尿病/肥胖**等代谢综合征、贫血/肝病/甲亢等高输出量相关疾病、CKD/肿瘤放疗等其他原因。

图：心脏结构及功能示意图



资料来源：*SMART*，国信证券经济研究所整理、绘制
注：EDV/ESV为舒张末期/收缩末期容积，其差值即每搏输出量

心衰的疾病负担

国信证券 GUOSEN SECURITIES

■ 根据HFSA HF stats 2025数据，美国目前约有670万心衰患者，其中HFrEF患者~300万人，预计2030/2040/2050年美国心衰患者将分别达到~870/~1030/~1140万；心衰的终生发病风险为~24%，即约每4个人中就有1人一生中会发展为心衰。

- **死亡负担**：心衰的核心特征是高死亡风险，根据HF stats 2025统计，2022年美国约有42.5万例心衰相关死亡案例，占全部心血管死亡的~45%，且心衰死亡率自2012年以来总体呈上升趋势；从预后看，门诊慢性心衰患者1年死亡率~13.5%，而美国65岁及以上住院心衰患者出院后1年死亡率~35%；其中HFrEF患者整体死亡风险高于HFpEF患者（死亡率148 vs 113 /1000人年），且心血管死亡的占比更高（70%~80% vs 40%~50%），例如PARADIGM-HF研究中~81%的死亡属于心血管死亡，包括**猝死**~45%（常见机制为左室重构、心肌纤维化、瘢痕形成和电传导不均一等因素导致的室性快速心律失常）及**心衰恶化/泵衰竭死亡**~27%（典型路径包括左室泵功能持续恶化，导致低心排、顽固性肺/体循环淤血、肾灌注下降、利尿剂反应差、低钠血症、肝肾功能衰竭、反复住院后进入难治性HF或心源性休克）。
- **住院负担**：心衰的另一个核心特征体现在反复住院及医疗资源消耗，HF stats 2025显示，2021年美国共发生~120万例以心衰为主要诊断原因的住院，对应~95万患者，且心衰住院率自2014年以来持续上升，并且心衰是美国30天全因再住院量第二高的疾病，2010~2017年间，心衰出院后30/90天再住院率分别~18%/~31%。从成本角度，按照AHRQ（美国医疗研究与质量局）口径，2018年美国以心衰为主要诊断的住院成本~1.28万美元/次；按照Medicare口径，心衰住院后30/90天总支出中位数分别为~1.33万美元/~2.17万美元。
- **生活质量负担**：除了高死亡/高住院率外，心衰患者还面临持续的生活质量受损，包括呼吸困难、乏力、水肿和运动能力下降，导致步行、爬楼、洗澡、做家务等基础日常活动明显受限，以及长期多药治疗、体重与症状监测、反复随访及饮食管理等带来治疗负担；并且，即使在高比例GDMT治疗背景下，心衰患者的健康状态仍持续受损，如VICTOR研究中稳定的慢性HFrEF患者（ARNI= ~55%、SGLT2i= ~60%、MRA= ~78%、BB= ~95%）基线KCCQ评分~70分，安慰剂组随访72周后进一步下降6.3分。

历经三十年，形成HFrEF一线治疗四大支柱药物

国信证券 GUOSEN SECURITIES

表：HFrEF治疗领域四大支柱药物

ACEi/ARB/ARNI

- **SOLVD-Treatment** *(NEJM 1991)*：研究共招募2569名患者，接受标准药物治疗（包括洋地黄、利尿剂、血管扩张药物、CCB、BB等）基础上add-on **Enalapril** 2.5~20 mg PO BID或安慰剂，中位数随访~41 mo.，全因死亡率35.2% vs 39.7% *(HR=0.84, p=0.0036)*，心衰导致的死亡或住院47.7% vs 57.3% *(HR=0.74)*，CV死亡发生率31.1% vs 35.9% *(HR=0.82)*；

Discussed and explicitly indicated long term use in the 1995 ACC/AHA HF guideline.

- **PARADIGM-HF** *(NEJM 2014)*：研究共招募8442名患者，接受标准药物治疗（包括利尿剂、BB、MRA、洋地黄等）基础上add-on **Sacubitril/Valsartan** 200 mg 或**Enalapril** 10 mg PO BID，中位数随访~27 mo.，主要终点CV死亡+心衰恶化住院率21.8% vs 26.5% *(HR=0.80, p<0.001)*，CV死亡率13.3% vs 16.5% *(HR=0.80)*，心衰恶化住院率12.8% vs 15.6% *(HR=0.79)*；

Added in 2016 ACC/AHA/HFSA Focused Update on New Pharmacological Therapy for HF.

Evidence-based beta blocker

- **COPERNICUS** *(NEJM 1996)*：研究共招募1094名患者，接受标准药物治疗（地高辛 + ACEi + 利尿剂，也包括直接血管扩张药物）基础上add-on **Carvedilol** 3.125→25/50 mg PO BID或安慰剂，中位数随访~16 mo.，主要终点全因死亡率3.2% vs 7.8% *(HR=0.35, p<0.0001)*，CV死亡发生率15.8% vs 24.6% *(HR=0.62)*，CV导致的住院14.1% vs 19.6% *(HR=0.73)*；
- **CIBIS-II** *(Lancet 1999)*：研究共招募2647名患者，接受标准药物治疗（ACEi + 利尿剂，ACEi不耐受可使用其他血管扩张药物）基础上add-on **Bisoprolol** 1.25→10 mg PO QD或安慰剂，中位数随访~16 mo.，主要终点全因死亡率12% vs 17% *(HR=0.66, p<0.0001)*，CV死亡发生率9% vs 12% *(HR=0.71)*，心衰导致的住院33% vs 39% *(HR=0.80)*；
- **MERIT-HF** *(Lancet 1999)*：研究共招募3991名患者，接受标准药物治疗（ACEi + 利尿剂，也包括ARB、洋地黄及螺内酯）基础上add-on **Metoprolol CR/XL** 12.5/25→200 mg PO QD或安慰剂，中位数随访~12 mo.，主要终点全因死亡7.2% vs 11.0% (HR=0.66, p<0.001)；

Recommended in the 2001 ACC/AHA HF guideline update/executive summary.

MRA

- **RALES** *(NEJM 1999)*：研究共招募1663名患者，接受标准药物治疗（ACEi + 利尿剂，也包括地高辛、BB）基础上add-on **Spironolactone** 25~50 mg PO QD或安慰剂，中位数随访~24 mo.，主要终点全因死亡率35% vs 46% *(HR=0.70, p<0.0001)*，心衰恶化导致的住院风险26% vs 36% *(HR=0.65)*；
- **EPHESUS** *(NEJM 2003)*：研究共招募6632名患者（post-AMI severe HF），接受标准药物治疗（包括ACEi/ARB、BB、利尿剂等）基础上add-on **Eplerenone** 50 mg PO QD或安慰剂，中位数随访~16 mo.，主要终点全因死亡率14.4% vs 16.7% *(HR=0.85, p=0.008)*，CV死亡或住院26.7% vs 30.0% *(HR=0.87, p=0.002)*；
- **EMPHASIS-HF** *(NEJM 2011)*：研究共招募2737名患者（mild HF），接受标准药物治疗（包括ACEi/ARB、BB、利尿剂、洋地黄等）基础上add-on **Eplerenone** 50 mg PO QD或安慰剂，中位数随访~16 mo.，主要终点CV死亡或住院18.3% vs 25.9% *(HR=0.63, p<0.001)*，全因死亡12.5% vs 15.5% *(HR=0.76)*；

Recommended in the 2005 ACC/AHA HF guideline update (Class I, LoE= B, in selected patients).

SGLT2i

- **DAPA-HF** *(NEJM 2019)*：研究共招募4744名患者，接受标准药物治疗（ACEi/ARB/ARNI + BB，鼓励使用MRA）基础上add-on **Dapagliflozin** 10 mg PO QD或安慰剂，中位数随访~18.2 mo.，主要终点心衰恶化（住院或急诊）+CV导致死亡发生率16.3% vs 21.2% *(HR=0.74, p<0.001)*，心衰恶化发生率10.0% vs 13.7% *(HR=0.70)*，CV死亡发生率9.6% vs 11.5% *(HR=0.82)*；
- **EMPEROR-Reduced** *(NEJM 2020)*：研究共招募3730名患者，接受标准药物治疗（包括ACEi/ARB/ARNI、BB、MRA、利尿剂等）基础上add-on **Empagliflozin** 10 mg PO QD或安慰剂，中位数随访~16 mo.，主要终点心衰恶化（住院）+CV导致死亡发生率19.4% vs 24.7% *(HR=0.75, p<0.001)*，心衰恶化发生率13.2% vs 18.3% *(HR=0.69)*，CV死亡发生率10.0% vs 10.8% *(HR=0.92)*；

Added as foundational therapy in the 2022 AHA/ACC/HFSA HF guideline.

资料来源：ACC/AHA指南，国信证券经济研究所整理 注：CCB=钙离子通道阻滞剂，BB=β受体阻滞剂，MRA=盐皮质激素受体拮抗剂；CR/XL=controlled release/extended release，缓释

从全因死亡/心血管死亡获益，到住院风险降低

国信证券 GUOSEN SECURITIES

表：HFrEF治疗领域四大支柱药物临床数据对比

Drug Name	Enalapril		Carvedilol		Bisoprolol		Metoprolol CR/XL		Spironolactone		Eplerenone				Sacubitril/Valsartan		Dapagliflozin		Empagliflozin	
Brand Name	Vasotec		Coreg		Zebeta		Toprol-XL		Aldactone		Inspra				Entresto		Farxiga		Jardiance	
Company	Merck		GSK		Merck		AstraZeneca		Pfizer		Pfizer				Novartis		AstraZeneca		Eli Lilly/BI	
MoA	*ACEi*		*BB*		*BB*		*BB*		*MRA*		*MRA*				*ARNI*		*SGLT2i*		*SGLT2i*	
Trial Code	***SOLVD***		***COPERNICUS***		***CIBIS-II***		***MERIT-HF***		***RALES***		***EPHESUS***		***EMPHASIS-HF***		***PARADIGM-HF***		***DAPA-HF***		***EMPEROR-Reduced***	
Period	41 mo.		16 mo.		16 mo.		12 mo.		24 mo.		16 mo.		21 mo.		27 mo.		18 mo.		16 mo.	
Dose Cohort	*Enalapril*	*PBO*	*Carvedilol*	*PBO*	*Bisoprolol*	*PBO*	*Metoprolol*	*PBO*	*Spir*	*PBO*	*Eplerenone*	*PBO*	*Eplerenone*	*PBO*	*Sac/Val*	*Enalapril*	*Dapa*	*PBO*	*Empa*	*PBO*
N	1285	1284	696	398	1327	1320	1990	2001	822	841	3319	3313	1364	1373	4187	4212	2373	2371	1863	1867
Age	61	61	58	58	61	61	64	64	65	65	64	64	69	69	64	64	66	67	67	67
NYHA *I*	*11%*	*11%*													*4%*	*5%*				
NYHA *II*	*57%*	*57%*	*54%*	*52%*			*41%*	*41%*	*1%*	*0%*					*72%*	*69%*	*68%*	*67%*	*75%*	*75%*
NYHA *III*	*30%*	*31%*	*44%*	*44%*	*83%*	*83%*	*55%*	*56%*	*72%*	*69%*					*23%*	*25%*	*32%*	*32%*	*24%*	*24%*
NYHA *IV*	*2%*	*2%*	*3%*	*3%*	*17%*	*17%*	*4%*	*3%*	*27%*	*31%*					*1%*	*1%*	*1%*	*1%*	*1%*	*1%*
Heart rate	80	80	84	83	80	81	82	83	81	81			72	72	72	73	72	72	71	72
SBP	125	125	116	115	129	130	130	130	123	122	119	119	124	124	122	121	122	122	123	121
LVEF	25%	25%	23%	22%	28%	28%	28%	28%	26%	25%	33%	33%	26%	26%	30%	29%	31%	31%	28%	27%
Device ICD													13%	13%	15%	15%	26%	26%	31%	32%
Device CRT													3%	2%	7%	7%	8%	7%	12%	12%
Device ICD + CRT													5%	7%						
ACEi/ARB/ARNI			95%	95%	96%	96%	96%	95%	95%	94%	87%	86%	94%	93%			95%	94%	89%	90%
ACEi/ARB			*95%*	*95%*	*96%*	*96%*	*96%*	*95%*	*95%*	*94%*	*87%*	*86%*	*94%*	*93%*			*85%*	*83%*	*71%*	*69%*
ARNI																	*11%*	*11%*	*18%*	*21%*
BB	8%	7%							11%	10%	75%	75%	87%	87%	93%	93%	96%	96%	95%	95%
MRA							8%	7%							54%	57%	72%	71%	70%	73%
Diuretic	86%	85%	95%	95%	98%	99%	90%	91%	100%	100%	61%	60%	84%	86%	80%	80%	93%	94%		
Digitalis	66%	68%	91%	90%	53%	51%	64%	63%	75%	72%			27%	28%	29%	31%	19%	19%		
Vasodilators	50%	52%	32%	32%	58%	58%														
CCB	29%	32%			2%	2%														
Composite endpoint											26.7%	30.0%	18.3%	25.9%	21.8%	26.5%	16.3%	21.2%	19.4%	24.7%
HR											*0.87*		*0.63*		*0.80*		*0.74*		*0.75*	
CV death	31.1%	35.9%	2.9%	7.8%	9.0%	12.0%	6.4%	10.1%	27.5%	37.3%	12.3%	14.6%	10.8%	13.5%	13.3%	16.5%	9.6%	11.5%	10.0%	10.8%
HR	*0.82*		*0.63†*		*0.71*		*0.62*		*0.69*		*0.83*		*0.76*		*0.80*		*0.82*		*0.92**	
Hospitalization	25.8%	36.6%	14.1%	19.6%	33.0%	39.0%			45.2%	52.1%	10.4%	11.8%	12.0%	18.4%	12.8%	15.6%	9.7%	13.4%	13.2%	18.3%
HR	*0.70†*		*0.73*		*0.80*				*0.65*		*0.85*		*0.58*		*0.79*		*0.70*		*0.69*	
Urgent visit																	0.4%	1.0%		
HR																	*0.43*			
All cause death	35.2%	39.7%	3.2%	7.8%	12.0%	17.0%	7.2%	11.0%	34.5%	45.9%	14.4%	16.7%	12.5%	15.5%	17.0%	19.8%	11.6%	13.9%	13.4%	14.2%
HR	*0.84*		*0.35*		*0.66*		*0.66*		*0.70*		*0.85*		*0.76*		*0.84*		*0.83*		*0.92**	

资料来源：各产品说明书，国信证券经济研究所整理

注：* 表示未达到统计学显著，†表示相对风险/*Relative Risk*；黄底为全因住院风险，其他为心衰导致的住院风险；黑框为主要终点/复合终点，EPHESUS主要终点为CV death + CV hospitalization

讨论1：还有哪些潜力机制？

国信证券 GUOSEN SECURITIES

表：全球心衰治疗药物研发格局

Drug Name	MoA	Developer	Indication	Global Status	Global Date	CN Status	CN Date	Notes
Finerenone	MRA	Bayer	HFmr/pEF	上市	2025.07	NDA	2025.01	
			HFrEF	Ph3	2023.09			Ph3 FINALITY-HF，预计2028年读出
Dapagliflozin/ Balcinrenone	MRA/SGLT2i	AstraZeneca	chronic HF	Ph3	2024.03	Ph3	2024.03	chronic HF + impaired kidney function，预计2027年中读出
			HFrEF	Ph2	2020.10			
HRS-1780	MRA	恒瑞医药	HFrEF			IND	2025.11	
Vicadrostat	ASI	BI	HFmr/pEF	Ph3	2024.05	Ph3	2024.05	Ph3 EASi-PROTKT，预计2029年读出
			HFrEF	Ph3	2025.04	Ph3	2025.04	Ph3 EASi-HF HFrEF，预计2029年读出
THRV-1268	SGK1	Thryv Therapeutics	HF	IND	2025.09			MR轴下游，促进心肌肥厚及不良重构，促进纤维化；肾脏及免疫系统潜在off-target
BMS-986308	*ROMK*	*BMS*	*HF*	*Ph1*	*2021.02*			*肾脏外髓袢钾通道，抑制NKCC2功能，从而减少钠水重吸收*
Cimlanod	*HNO donor*	*BMS*	*HFrEF*	*Ph2*	*2014.06*			
Vericiguat	sGC	Bayer/Merck	HFrEF	上市	2021.01	上市	2022.05	with worsening event
			HFpEF	*Ph2*	*2013.09*			
Riociguat	*sGC*	*Bayer/Merck*	*HFrEF*	*Ph2*	*2010.02*			
			HFpEF	*Ph2*	*2010.04*			
Sildenafil	*PDE5A*	*Pfizer*	*HFpEF*	*Ph3*	*2008.10*			
			HFrEF	*Ph3*	*2012.06*			
			HF	*Ph3*	*2017.11*			
Udenafil	*PDE5A*	*Mezzion Pharma*	*HFpEF*	*Ph3*	*2012.05*			
			HFrEF	*Ph3*	*2012.07*			
Tadalafil	*PDE5A*	*Eli Lilly*	*HFrEF*	*Ph3*	*2013.07*			
Lenrispodun	*PDE1*	*Intra-Cellular*	*HFrEF*	*Ph1/2*	*2018.01*			
REGN5381	*NPR1*	*Regeneron*	*HFrEF*	*Ph2*	*2024.02*			
XXB750	*NPR1*	*Novartis*	*HFr/mrEF*	*Ph2*	*2023.11*	*Ph2*	*2023.11*	*出现NT-proBNP上升、cGMP下降、worsening HF events增加，试验提前终止*
Tovinontrine	PDE9	Cardurion	HFr/mr/pEF	Ph2	2024.01			
TT-00920	*PDE9*	*药捷安康*	*HF*	*Ph1*	*2020.04*	*Ph1*	*2021.07*	
Ivabradine	HCN	Amgen	HFrEF	上市	2005.10	上市	2015.04	Hyperpolarization-activated Cyclic Nucleotide-gated channel，超极化激活环核苷酸门控通道，窦房结分布JP
			chronic HF	上市	2019.09			
Ivabradine Hemisulfate	*HCN*	*恒瑞医药*	*HFrEF*			*Ph2/3*	*2014.07*	
			chronic HF			*IND*	*2021.04*	
BTP0611	HCN	百奥药业/诺和必拓	chronic HF			Ph3	2025.01	
			HFrEF			Ph1	2023.11	
重组纽兰格林/rhNRG-1	ErbB2/4	泽生科技	HFrEF			NDA	2019.02	
			HFpEF			Ph2	2022.11	
SAL007/JK07	ErbB3/4	信立泰	HFr/mr/pEF	Ph2	2024.04	Ph2	2024.04	
YAP-101	SAV1	Medley Therapeutics	HFrEF	Ph1	2025.02			抑制SAV1可激活Hippo-YAP通路，增强心肌细胞增殖、抗凋亡、增强再生相关基因表达
CDR132L	miR-132 ASO	Novo Nordisk/ Cardior	HFpEF	Ph2	2025.05			
			HFr/mrEF	Ph2	2025.05			miR-132在HFrEF中显著上调，抑制多个抗重构基因，包括FOXO3（抗肥厚）、SERCA2a（钙处理）等

资料来源：insight，国信证券经济研究所整理 注：灰色斜体表示临床失败、公司选择不继续推进或超过五年无进展

讨论1：还有哪些潜力机制？

国信证券 GUOSEN SECURITIES

表：全球心衰治疗药物研发格局（续）

Drug Name	MoA	Developer	Indication	Global Status	Global Date	CN Status	CN Date	Notes
Danicamtiv	*Myosin activator*	*BMS/MyoKardia*	*HFrEF*	*Ph1/2*	*2018.02*			
Omecamtiv mecarbil	*Myosin activator*	*Cytokinetics*	*HFrEF*	*NDA*	*2022.02*	*Ph3*	*2016.09*	*GALACTIC-HF复合终点HR=0.92且主要由HF住院贡献，无法显著降低心血管死亡*
Mavacamten	*Myosin inhibitor*	*BMS/MyoKardia*	*HFpEF*	*Ph2*	*2021.02*			
MYK-224	Myosin inhibitor	BMS/MyoKardia	HFpEF	Ph2	2023.11	Ph2	2023.11	2nd Gen, Ph2 AURORA trial
Ulacamten	Myosin inhibitor	Cytokinetics	HFpEF	Ph2	2025.01			Ph2 AMBER-HFpEF trial 26Q1完成Cohort 1入组
HRS-1893	Myosin inhibitor	恒瑞医药/Braveheart	HFpEF			Ph2	2025.11	
Levosimendan	Troponin I	Orion	ADHF	上市	2000.09	上市	2020.08	急性失代偿性心衰/晚期心衰支持治疗中可改善血流动力学和部分症状
			HFrEF	*Ph3*	*2009.07*			*SURVIVE研究未证实生存获益*
			HFpEF	*Ph2*	*2018.05*			
TNX-103	Troponin I	Tenax Therapeutics	HFpEF	Ph3	2025.12			Troponin I在HF患者中过度磷酸化，Ca2+敏感性下降，导致收缩力不足
AB-1002	PP1	Bayer	HF	Ph2	2022.10			蛋白磷酸酶1抑制剂，PP1活性升高会导致关键蛋白，如PLN去磷酸化，进而导致SERCA2a活性下降等
			HFrEF	*Ph1*	*2019.11*			
M201-A	RYR2	Aetas Pharma	HF	Ph2	2024.04			HF患者RYR2过度磷酸化/稳定性下降，导致舒张期Ca2+漏出，收缩力下降，还可能增加心律失常风险
SRD-001	*ATP2A2*	*Eiger BioPharma*	*HFrEF*	*Ph2*	*2013.10*			*通过提高SERCA2a表达，增强心肌收缩功能*
Canakinumab	*IL-1β*	*Novartis*	*HFr/mrEF*	*Ph3*	*2013.07*			
Ziltivekimab	IL-6	Novo Nordisk/ Corvidia	**HFmr/pEF** chronic HF	Ph3	2022.12	Ph3 IND	2022.12 2025.08	Ph3 HERMES研究，预计2027年读出
Dapansutrile	*NLRP3*	*Olatec*	*HFrEF*	*Ph1*	*2018.05*			
MK-2828	NLRP3	Merck	**HFpEF**	Ph1	2026.02			
Elamipretide	*Cardiolipin*	*Stealth Bio*	*HFrEF*	*Ph2*	*2016.01*			*线粒体cardiolipin/心磷脂在HF患者中过度氧化，导致能量不足，促进细胞凋亡*
JTT-251	PDK	Japan Tobacco	HFrEF	Ph2	2023.08			丙酮酸脱氢酶激酶，改善能量代谢、心肌能量供应，轻度逆转重构
PF-07328948	BCKDK	Pfizer	HFmr/pEF chronic HF	Ph2	2025.05	Ph2 Ph1	2025.05 2026.01	支链酮酸脱氢酶激酶在HF患者中上调，导致BCAA堆积，激活mTOR-->促进肥厚、线粒体损伤
Ponsegromab	*GDF15*	*Pfizer*	*HF*	*Ph2*	*2022.08*	*Ph2*	*2022.08*	*HF相关恶质病/cardiac cachexia，GDF15是中枢食欲抑制信号*
HM01	*GHSR1a*	*AnaCardio*	*HFrEF*	*Ph1/2*	*2022.10*			*胃饥饿素受体激动剂，通过改善食欲、体重、合成代谢状态，缓解心衰相关cachexia/恶病质*
BMS-986259	*RXFP1/2*	*Ambrx/BMS*	*ADHF*	*Ph2*	*2020.03*			*长效Relaxin/松弛素衍生物，激活RXFP1通路，从而扩血管、改善肾/心脏血流动力学*
mRNA-0184	*RXFP*	*Moderna/AstraZeneca*	*HFrEF*	*Ph1*	*2022.10*			
R2R01	RXFP1	River 2 Renal	HFr/mr/pEF	Ph2	2024.02			with worsening event
AZD5462	RXFP1	AstraZeneca	chronic HF	Ph2	2024.03			口服relaxin小分子，Ph2b LUMINARA研究预计26H2读出
TX45	RXFP1	Tectonic Therapeutics	HFpEF	Ph2	2024.09			Relaxin-Fc融合蛋白，Ph1b PH-HFrEF研究显示单次给药后改善PCWP、CO、TPR、mPAP及LVEF等指标
Pemziviptadil	*VIPR2*	*PhaseBio*	*HFrEF*	*Ph2*	*2016.06*			*血管活性肠肽长效类似物，偏向血管舒张、抗炎、可能改善心肺轴*
Azelaprag	*APLNR*	*BioAge*	*HFpEF*	*Ph1*	*2017.09*			*apelin受体激动剂，模拟运动相关apelin信号，以改善代谢、骨骼肌功能，理论上也可改善心血管/心衰表型*
			HFrEF	*Ph1*	*2017.09*			
Icatibant	*BKRB2*	*Jerini/Shire/Takeda*	*HFrEF*	*Ph2*	*2016.12*			*缓激肽B2受体拮抗剂，通路激活介导血管扩张和血管通透性增加，抑制后减少异常血管反应*
Conivaptan	*AVPR1A/AVPR2*	*Astellas*	*ADHF*	*Ph2*	*2003.04*			*增加无电解质水排泄，快速减轻水钠潴留*
Tolvaptan	*AVPR2*	*Otsuka*	*chronic HF*	*Ph1*	*2019.11*			
COR-1167	CRHR2	Corteria	HF	Ph2	2025.02			激活促肾上腺皮质激素释放激素受体2，心血管效应包括正性肌力/正性舒张、外周和肾血流改善等

资料来源：insight，国信证券经济研究所整理注：灰色斜体表示临床失败、公司选择不继续推进或超过五年无进展

讨论2：生物标志物对远期“硬终点”的预测能力？

国信证券 GUOSEN SECURITIES

表：部分已上市心衰药物心脏超声数据及长期生存数据对比

Drug Name	*Sacubitril/Valsartan*	*Empagliflozin*	*Dapagliflozin*	*Ivabradine*	*Vericiguat*
Remodelling study	***PROVE-HF***	***EMPA-TROPISM***	***diabetic HFrEF (echo substudy)***	***SHIFT (echo substudy)***	***VICTORIA (echo substudy)***
Patient population	HFrEF	Non-diabetic HFrEF	T2D HFrEF	Chronic HF, sinus rhythm, LVEF ≤35%	Worsening HFrEF
N	794	84	60	411	419
Period	6 / 12 mo.	6 mo.	12 mo.	8 mo.	8 mo.
NT-proBNP	**816 pg/mL**	/	**1091 pg/mL vs 1088 pg/mL**	/	**2694 pg/mL vs 2424 pg/mL**
Δ NT-proBNP	*-35% / -37%*	*-12% vs +9%*	/	/	*-30% vs -11%*
LVEF	**28.2%**	**36.2% vs 36.5%**	**36.3% vs 33.7%**	**32.3% vs 31.6%**	**33% vs 31.8%**
Δ LVEF	*+5.2 / **+9.4** pp*	*+6.0 pp vs -0.1 pp*	*+5.5 pp vs +2.5 pp*	*+2.4 pp vs -0.1 pp*	*+3.2 pp vs +2.4 pp*
LVESV / LVESVI	**61.68 mL/m²**	**135.1 mL vs 143.6 mL**	**126.1 mL vs 122.6 mL**	**123.8 mL vs 122.2 mL**	**60.7 mL/m² vs 68.2 mL/m²**
Δ LVESV / LVESVI	*-8.67 / -15.29 mL/m²*	*-26.6 mL vs -0.5 mL*	*-18.1 mL vs -6.7 mL*	*-13.0 mL vs -1.3 mL*	*-3.8 mL/m² vs -7.1 mL/m²*
LVEDV / LVEDVI	**86.93 mL/m²**	**219.8 mL vs 210.4 mL**	**181.6 mL vs 178.5 mL**	**178.4 mL vs 174.7 mL (93.9 mL/m² vs 90.8 mL/m²)**	**88.7 mL/m² vs 97.7 mL/m²**
Δ LVEDV / LVEDVI	*-6.65 / -12.25 mL/m²*	*-25.1 mL vs -1.5 mL*	*-12.3 mL vs -3.3 mL*	*-14.7 mL vs -2.9 mL (-7.9 mL/m² vs -1.8 mL/m²)*	*-2.9 mL/m² vs -7.7 mL/m²*
KCCQ	**66**	**67 vs 72（KCCQ-12）**	/	/	/
Δ KCCQ	*>=10分改善比例~61%*	*+21 vs +2*	/	*+7 vs +4 (SHIFT)*	*+2.6 vs +0.8 (VICTORIA)*
Pivotal Outcome study	***PARADIGM-HF***	***EMPEROR-Reduced***	***DAPA-HF***	***SHIFT***	***VICTORIA***
Patient population	Chronic symptomatic HFrEF	Symptomatic stable HFrEF	HFrEF irrespective of diabetes status	Moderate-to-severe chronic HFrEF in sinus rhythm, HR ≥70 bpm	Worsening chronic HFrEF after recent decompensation
N	8442	3730	4744	6558	5050
Period	27 mo.	16 mo.	18 mo.	23 mo.	12 mo.
Primary composite outcome	**21.8% vs 26.5%**	**19.4% vs 24.7%**	**16.3% vs 21.2%**	**24.0% vs 29.0%**	**35.5% vs 38.5%**
HR	*0.80*	*0.75*	*0.74*	*0.82*	*0.90*
CV death	**13.3% vs 16.5%**	**10.0% vs 10.8%**	**9.6% vs 11.5%**	**14.0% vs 15.0%**	**16.4% vs 17.5%**
HR	*0.80*	*0.92**	*0.82*	*0.91**	*0.93**
HF Hospitalization	**12.8% vs 15.6%**	**13.2% vs 18.3%**	**9.7% vs 13.4%**	**16.0% vs 21.0%**	**27.4% vs 29.6%**
HR	*0.79*	*0.69*	*0.70*	*0.74*	*0.90**

资料来源：各产品说明书，国信证券经济研究所整理 注：星号表示未达到统计学显著，PROVE-HF为单臂、开放标签临床研究，LVESV/LVEDV单位为mL、LVESV/LVEDVI单位为mL/m²

讨论2：生物标志物对远期“硬终点”的预测能力？

国信证券 GUOSEN SECURITIES

- 2026年发表在*European Journal of Heart Failure*上的一项Meta分析纳入了截至2024年10月的96项随机心衰试验（~12万例患者，中位随访12个月），结果显示在各类替代终点中，remodeling指标的预测能力最强，其中**治疗相关的LVEF变化**与长期全因死亡呈**中等相关**，R^2=59%，预测死亡获益的STE/替代终点阈值= +6%（安慰剂调整后的LVEF较基线变化）；与HF住院呈**强相关**，R^2=90%，STE= +2%，且这一强相关仅见于HFrEF相关临床研究。另一项2010年发表在*JACC*上的Meta分析纳入了30项死亡终点试验（25种治疗，~7万例患者，中位随访17个月），并与88项重构RCT（~2万例患者，中位随访6个月）配对分析，数据显示短期LVEF上升、ESV下降、EDV下降与长期死亡获益方向一致，相关系数分别为r=-0.51、r=0.48、r=0.44。

- 根据FDA在2019/2020年发布的*Treatment for Heart Failure: Endpoints for Drug Development Guidance for Industry*指导原则，CV death（心血管死亡）和HF hospitalization（心衰住院）仍是最有说服力的“硬终点”，但FDA也明确表示并不要求所有心衰药物都必须证明生存或住院获益才能获批，如果药物能持续改善症状或功能，也可以作为批准依据；对于**生物标志物/替代终点**，FDA总体仍然偏保守，明确指出此类指标通常不足以单独支持心衰药物获批，更多用于**风险富集、早期概念验证和剂量选择**。

- 参考PROVE-HF数据，Sacubitril/Valsartan组6个月**LVESVI**改善-8.67 mL/m^2或-14%，**LVEDVI**改善-6.65 mL/m^2或-8%，**LVEF**改善+5.2pp或+18%，**NT-proBNP**改善-35%及~61%受试者**KCCQ**评分改善>=10分；我们认为，如果一款药物在3~6个月维度能够同时满足下列标准中的2~3项，包括LVESVI下降8~10 mL/m^2或10%~15%，LVEDVI下降6~8 mL/m^2或8%~10%，LVEF改善5pp以上，NT-proBNP改善25%以上，以及高比例患者KCCQ评分改善等，则其进入大样本“硬终点”临床研究的成功概率有望提升。

讨论3：如果有“第五支柱”药物，其“硬终点”会是怎样的？

国信证券 GUOSEN SECURITIES

- 2020年发表于Lancet的一项cross-trial analysis，该研究分析了EMPHASIS-HF（n=2737）、PARADIGM-HF（n=8399）及DAPA-HF（n=4744）等三项临床研究，由于入组患者基线及背景疗法存在一定差异，因此仅考虑每一种药物的相对获益，在EMPHASIS-HF安慰剂组（ACEi/ARB+BB）基础上充分使用ARNI+MRA+SGLT2i后，对心血管死亡HR=0.50、心衰导致住院HR=0.32、复合终点HR=0.38、全因死亡HR=0.53；相同思路，我们以Vericiguat VICTOR研究安慰剂组人群为基线，其接受**背景疗法包括ACEi/ARB *(~39%)*、ARNI *(~55%)*、BB *(~94%)*、MRA *(~78%)*、SGLT2i *(~59%)*，假设药物获益为线性且独立**，可以反推出不同背景疗法组合对应的心血管死亡及心衰住院事件数。

- **相对获益**：同样参考VICTOR研究方案，假设~20月随访，~5000名症状稳定的慢性HFrEF受试者，1：1随机化，复合终点事件发生率14.4/100 PY，双侧α=0.05、β=0.2，利用Schoenfeld公式简易计算可得，满足统计学显著的HR约为0.84。

- **绝对获益**：对于Entresto，在我们此前假设的**ACEi/ARB+BB+MRA *(~78%)***背景治疗基础上用药的事件获益为心血管死亡1.7/100 PY及心衰住院2.1/100 PY，合计3.8个复合终点事件获益，对应NNT约为26；对于未来潜在的“第五支柱”药物，其在VICTOR研究安慰剂组对应的背景治疗下，如果可以实现复合终点HR=0.75，则对应3.6个复合终点事件获益，对应NNT约为28。

表：不同背景疗法人群心血管死亡及心衰住院发生率数据测算

	CV death	*HF hospitalization*
ACEi/ARB+BB	10.5	15.5
ACEi/ARB+BB+MRA *(~78%)*	**8.5**	**10.4**
ACEi/ARB+BB+MRA+ARNI *(~55%)*	7.6	9.2
ACEi/ARB+BB+MRA+ARNI+SGLT2i *(~59%)*	6.8	7.6

资料来源：Lancet，国信证券经济研究所整理、测算
注：单位为events per 100 patient-years，计算时不考虑住院后发生的死亡情况

表：不同复合终点疗效对应的事件数获益

	0.75	*0.80*	*0.85*	*0.90*	*0.95*	*1.00*
0.75	**0.75**	0.77	0.80	0.82	0.84	0.87
0.80	0.78	**0.80**	0.82	0.85	0.87	0.89
0.85	0.80	0.83	**0.85**	0.87	0.89	0.92
0.90	0.83	0.85	0.88	*0.90*	*0.92*	0.95
0.95	0.86	0.88	*0.90*	*0.93*	*0.95*	0.97
1.00	0.88	*0.91*	*0.93*	*0.95*	*0.98*	1.00

	0.75	*0.80*	*0.85*	*0.90*	*0.95*	*1.00*
0.75	**3.60**	3.26	2.92	2.58	2.24	1.90
0.80	3.22	**2.88**	2.54	2.20	1.86	1.52
0.85	2.84	2.50	**2.16**	1.82	1.48	*1.14*
0.90	2.46	2.12	1.78	*1.44*	*1.10*	*0.76*
0.95	2.08	1.74	*1.40*	*1.06*	*0.72*	*0.38*
1.00	1.70	*1.36*	*1.02*	*0.68*	*0.34*	*0.00*

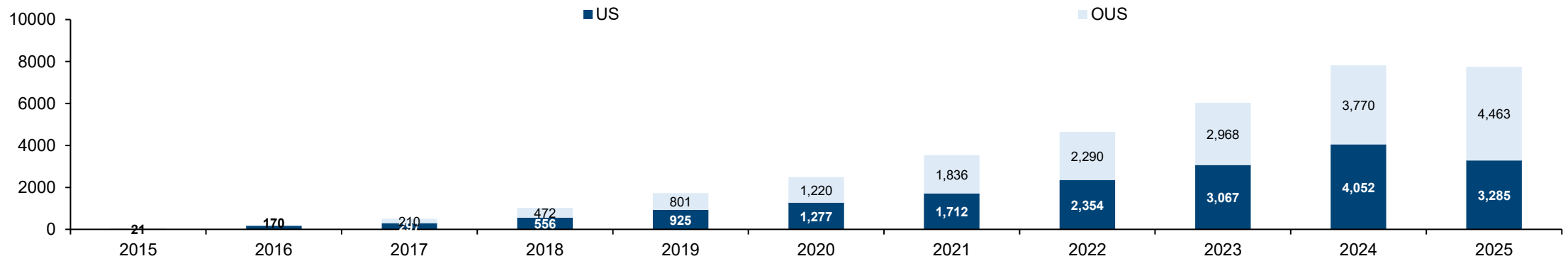
资料来源：Lancet，国信证券经济研究所整理、测算 注：横排/竖排分别为心血管死亡/心衰导致住院的发生率及对应HR；左图为复合终点HR，计算时未考虑事件重叠/竞争风险，仅为简化近似，用于定性估算；右图为per 100 patient-years累计事件获益数量

讨论4：如果有“第五支柱”药物，其商业化表现会是怎样的？

国信证券 GUOSEN SECURITIES

- HFrEF四大支柱药物中，BB及MRA两大支柱虽然临床应用成熟，但商业上早已完成仿制药化，而SGLT2i药物在2021年左右才进入心衰领域，并且2026年4月FDA已批准首个Dapagliflozin仿制药上市（T2D标签），同时这三类药物还涉及高血压、慢性肾病等多个治疗领域，由心衰患者贡献的商业化收入难以拆分；相比之下，**Entresto在美国市场适应症相对单一（部分国际市场可用于高血压），且截至2025年积累有10年左右的品牌药商业化历程**。2024年，Entresto实现全球销售78.2亿美元，其中US/OUS市场分别40.5/37.7亿美元。
- Entresto于2023年11月纳入首批美国IRA医保谈判降价名单，根据CMS披露数据，谈判前WAC价格为628美元/30d（折算年用药费用~7500美元），谈判后降价53%至295美元/30d（年用药费用~3500美元）；根据JAMA 2025年发表的一项研究，Entresto在谈判前的净价格为458.4美元/30d（GtN折扣~27%），对应年用药费用~5500美元，美国市场40.5亿美元销售额对应70~75万患者。
- 根据US CDC数据，美国约有670万心衰患者，其中HFrEF/HFmrEF/HFpEF患者分别~300/~100/~270万人，则基于整体心衰患者的渗透率为10%~11%；考虑到Entresto在LVEF低于正常水平人群中的临床获益更为清晰（HFpEF人群PARAGON-HF研究中RR=0.87，p=0.06），则**基于HFrEF人群的渗透率为23%~25%**，基于HFr/mrEF人群的渗透率为18%~19%。
- ACC统计了2012~2023年美国~3.3万名新诊断HFrEF患者，~82%患者适用于四联方案（不适用原因主要包括低血压、高血钾等），但实际治疗比例仅~15%；~92%的患者适用于ARNI药物治疗，但实际用药患者仅占比~28%（ACEi/ARB用药占比~48%）。

图：2015~2025年Entresto全球销售额（单位：百万美元）



资料来源：公司财报，国信证券经济研究所整理

讨论4：如果有“第五支柱”药物，其商业化表现会是怎样的？

国信证券 GUOSEN SECURITIES

- 基于2016年*JAMA Cardiology*发表的一项药物经济学研究，利用右图全因死亡及心衰住院的月度发生率可反推出其事件发生率约为~9.8/100 PY及~26.2/100 PY（心衰住院发生率较高，由于其参考的是PARADIGM-HF美国患者数据），以及**4500美元/年定价的假设条件下**，ICER/增量成本效果比~4.5万美元/QALY，性价比较高，我们假设一款全因死亡/心衰住院HR=0.75~0.80区间的潜在“第五支柱”药物的**合理定价为~5000美元/年**，使得其能够达到类似于Entresto的高药物经济学性价比；若定价进一步上行，则需要更强疗效、更高基线风险人群或更持久获益作为支撑。
- 给药方式方面，一款HR=0.75~0.8的每日口服药物，其商业化定位相对更接近“广覆盖第五支柱”，即Entresto式的成熟品牌药商业化框架，其美国市场峰值销售亦有望达到类似于Entresto的30~40亿美元水平；而“诱导+维持”IV给药依从性低于口服给药，需预约输注中心、到院及接受较长时间的输注，在口服药物基础上需付出额外的时间及医疗服务成本，预计其处方启动率较口服药物更为局限，渗透率达到口服药物对应情形的60%~70%。

表：美国市场潜在下一代HFrEF药物市场空间测算（单位：亿美元）

类型	*疗效区间/HR*	*渗透率*	*市场空间*
每日口服	0.75~0.80	20%~25%	30~38
	0.80~0.85	12%~18%	18~27
	0.85~0.90	6%~10%	9~15
诱导+维持IV	0.75~0.80	12%~18%	18~27
	0.80~0.85	7%~12%	11~18
	0.85~0.90	3%~6%	5~9

资料来源：国信证券经济研究所测算

图：Entresto药物经济学测算

Input	Value (Range)	Source
Health		
Probability, median (IQR), mo		
Hospitalization		
Other causes	0.0487 (0.040-0.058)	Trial[3,4]
Heart failure	0.0216 (0.018-0.026)	Trial
All-cause mortality	0.0081 (0.0072-0.0091)	Trial
Sacubitril/valsartan vs enalapril, HR (95% CI)		
Mortality	0.84 (0.76-0.93)	Trial
Hospitalization		
Heart failure	0.79 (0.71-0.89)	Trial
Other causes	0.92 (0.85-0.99)	Trial
Costs, (median range), $		
Hospitalization		
Heart failure	18 158 (12 148-26 595)	Medicare fee schedule/ private payers[9,10]
Other causes	10 467 (7200-12 300)	AHRQ,[11] Pfunter[12]
Annual treatment		
Enalapril	96 (48-1080)	Red Book[13]
Sacubitril/valsartan	4500 (3375-5675)	Red Book[13]
Utilities[a]		
Heart failure		
Sacubitril/valsartan	0.838 (0.833-0.843)	Trial
Enalapril	0.829 (0.824-0.834)	Trial
Discount rate, median (IQR), %	3 (0-5)	Gold et al[14]

	Costs, $		QALYs		
	Total	Incremental	Total	Incremental	ICER, $
Enalapril	83 303		6.02		
Sacubitril/valsartan	118 815	35 512	6.80	0.78	45 017

资料来源：*JAMA Cardiology*，国信证券经济研究所整理

小结

- **HFrEF（射血分数降低的心衰）仍是心血管领域疾病负担最重、未满足需求最突出的慢病之一。**美国目前约有670万心衰患者，终生发病风险约24%，且患者规模仍在持续上升；其中HFrEF患者约300万人，兼具高死亡、高住院和持续生活质量受损等多重负担。过去三十年，HFrEF一线治疗逐步形成以ACEi/ARB/ARNI、β受体阻滞剂、MRA和SGLT2i为核心的“四大支柱”路径，显著改善了患者预后。与此同时，Entresto已于2025年在美国市场迎来仿制药进入，而2026年4月Dapagliflozin首个仿制药亦已在美国获批T2D适应症，HFrEF一线标准疗法的商业框架正逐步向全面仿制药化过渡。但从临床端看，以Vericiguat的VICTOR研究安慰剂组为例，在ARNI、SGLT2i、MRA和β受体阻滞剂均已较高比例使用的现代GDMT背景下，稳定期HFrEF患者心血管死亡及心衰导致住院事件风险仍达到~6.8/100人年及~7.6/100人年，残余风险依然较高。因此，四大支柱之后，HFrEF领域是否仍存在一条真正具备临床和商业意义的“升级路径”，成为值得回答的问题。

- **从机制角度看，HFrEF/心衰领域过去十余年已探索了大量新路径，但真正走通者并不多。**NO–sGC–cGMP轴中，最终仅有Vericiguat获批，且适应症局限于近期恶化的HFrEF细分人群，提示单纯血流动力学改善对长期硬终点的贡献有限；心肌收缩与钙调节方向虽具明确病理生理学基础，但GALACTIC-HF仅观察到以HF住院为主的有限复合终点获益，未能支撑上市；免疫炎症相关靶点目前更多布局于HFmr/pEF。整体来看，综合机制差异化、与标准治疗的互补性以及潜在长期终局价值等因素，“抗重构” 是值得重点关注的方向。

- **对于生物标志物和替代终点，我们认为其对远期“硬终点”的预测能力存在明确边界。**此类指标可以一定程度上定性判断药物是否具备向更大样本终局研究推进的价值，但难以支持对心血管死亡/心衰住院等获益进行精确定量外推。若一款药物能够在 3–6 个月维度同时表现出较强的“抗重构”信号，并伴随NT-proBNP明显下降及KCCQ改善，则其进入大样本“硬终点”临床研究的成功概率有望提升，但这些指标本身仍不足以单独替代心血管死亡/心衰住院等终点。

- **如果未来存在一款真正意义上的“第五支柱”药物，我们认为其首先需要在硬终点上体现出足够强的相对获益。**从历史锚点看，若复合终点HR能做到0.75~0.80，已大致相当于2016年Entresto改写治疗格局时的疗效水平；而从临床研究可行性角度，在~5000例入组规模及当前治疗背景下的事件发生率基础简化推演下，达到统计学显著所需的HR下限可能已接近0.85。对于一款潜在HR=0.75~0.80的产品，若为每日口服给药，其临床价值、支付接受度和商业化天花板均有机会接近Entresto式成熟品牌药框架；若为“诱导+维持”IV方案，则尽管可能保留较强疗效，但因输注中心预约、到院治疗及长期依从性弱于口服，其渗透率理应相对口服情形给予一定折扣，商业化上限也应相应下修。

- **风险提示：**市场竞争加剧的风险、产品临床失败或有效性低于预期的风险、产品商业化不达预期的风险、技术升级迭代风险等。

目录

[01] 四大支柱后，HFrEF心衰领域还有哪些升级空间？

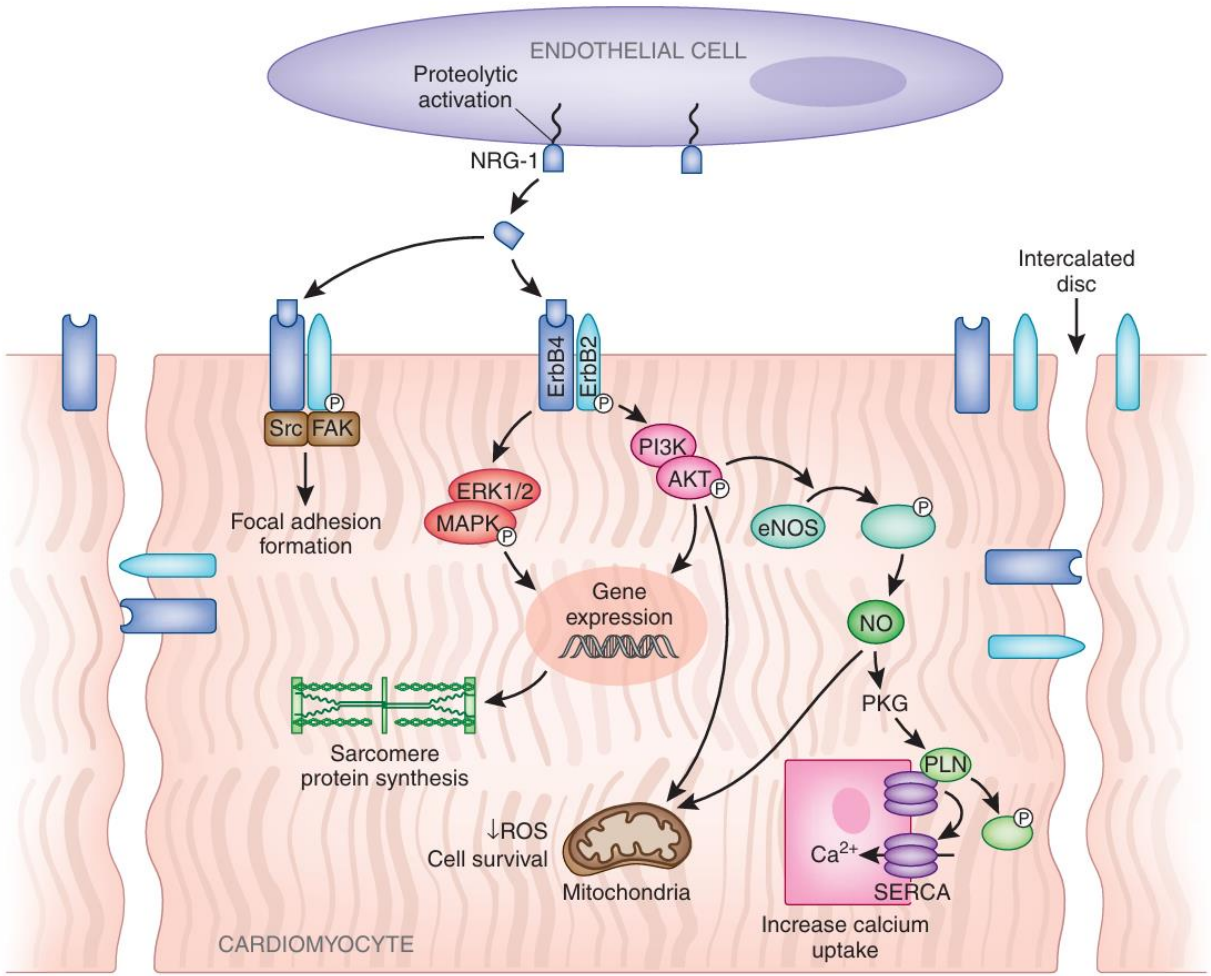
[02] 附录

NRG-ErbB轴

■ 在成人心脏中，NRG-1（Neuregulin-1，神经调节蛋白-1）主要由心内膜（endocardium）及心脏微血管（myocardial microvasculature）附近的内皮细胞产生，通过旁分泌作用于心肌细胞，NRG-1首先与心肌细胞表面的ErbB4结合并诱导其构象变化，进而招募ErbB2构成异二聚体，激活下游通路。

- **PI3K/AKT**：核心作用是**抗凋亡**、抗应激和维持心肌细胞稳态，尤其是在蒽环类毒性、氧化应激或缺血再灌注等损伤场景下，可减少心肌细胞死亡；也参与代谢调节及具有一定的抗纤维化功能；
- **ERK/MAPK**：通路激活后增加基因表达、蛋白合成，与适应性肥厚、细胞表型重塑以及损伤后应激适应相关；
- **Src/FAK**：促进黏着斑（focal adhesion）形成、细胞铺展、细胞-基质黏附以及骨架重排，帮助心肌细胞维持“细胞-细胞”及“细胞-基质”连接及机械信号转导；
- **eNOS/PKG**：间接激活eNOS，增加NO生成，继而激活PKG，并促进PLN（磷蛋白）磷酸化，改善SERCA相关的肌浆网钙回收、加快舒张期钙清除并优化钙瞬变，表现为舒张功能和兴奋-收缩偶联改善。

图：NRG-ErbB通路示意图



资料来源：*Circulation Research*，国信证券经济研究所整理

NRG-ErbB轴

- **Cimaglermin alfa**：由Acorda Therapeutics开发的静脉注射重组人NRG-1β3多肽，基于全长NRG-1β3设计，保留了Ig-like、kringle及EGF-like等多个结构域，具备更强的组织结合与更长体内停留时间，信号暴露更持久且范围更广。
  - **Ph1**：单次递增剂量研究共纳入40名伴显著左室收缩功能不全的心衰患者，共探索7个剂量队列（0.007~1.512 mg/kg）；结果显示，在最初的探索中，Cimaglermin总体可耐受，最常见不良反应为一过性恶心和头痛；疗效方面，单次输注后观察到剂量相关的LVEF改善，改善可持续至90天，且高剂量组在90天时平均LVEF较基线**绝对改善幅度~8.5 pp（+33%）**；但随后在最高剂量1.5 mg/kg组观察到剂量限制性毒性，肝酶一过性升高，随后该临床被FDA暂停。
- **rhNRG-1/Neucardin/纽卡定**：由泽生科技开发的静脉注射重组人纽兰格林，仅保留NRG1β2的EGF-like核心功能域~61个氨基酸序列，为最小活性片段设计，结构简洁、作用更聚焦，主要驱动心肌ErbB4/ErbB2信号，降低非心脏组织暴露，但半衰期较短、需短程重复给药。
  - **Ph2（JACC 2010）**：共纳入44名NYHA II–III、LVEF<40%的慢性心衰患者，在标准治疗基础上接受rhNRG-1 0.3/0.6/1.2 μg/kg/day或安慰剂，治疗共持续10天。结果显示，rhNRG-1 0.6 μg/kg组在第30/90天平均**LVEF**较基线分别+27%/+32%，但0.3及1.2 μg/kg剂量组较基线变化未达到统计学显著；此外，0.3及0.6 μg/kg组在第30/90天显示出一定的ESV/EDV获益，提示一定逆重构能力。
  - **Ph2（中国）**：泽生科技在其招股说明书中曾披露，中国Ph2临床研究中，在标准治疗基础上0.6 μg/kg剂量组第30天LVEF较基线绝对值变化为+4.98pp vs -0.61pp pbo，LVESV较基线-33.3 mL vs +25.2 mL pbo。
  - **Ph3**：泽生科技在其招股说明书中曾披露，已开展的三个以全因死亡率为终点指标的独立临床试验（ZS-01-209、ZS-01-301、ZS-01-305）结果显示，纽卡定对全体入组受试者（NYHA II-IV级，含重度心衰患者）年全因死亡风险降低幅度为9.13%，降低较安慰剂组不具显著性，其中ZS-01-301试验结果显示纽卡定可能增加NYHA IV级心衰患者死亡风险；但对特定亚群患者（NYHA II-III级，男性受试者NT-proBNP ≤1700 pg/mL，女性受试者NT-proBNP ≤4000 pg/mL，依据多个大样本量研究和泽生临床数据估算，该目标亚组约占NYHA II-III级收缩性心衰患者的60%，约占整体（NYHA I-IV级）收缩性心衰患者的36%）具有明显降低年全因死亡率的效果，相对降低63.9%~86.1%，合并分析降低年全因死亡率达73.7%，达到统计学极显著（P=0.0006）。后续先后开展ZS-01-308/308B/306等临床研究，其中308研究以30天LVESVI变化为主要疗效指标，但因数据离散度较高未达统计学显著；随后优化终点后的308B研究2024年完成，最终入组 202 例，主要估计指标为35天时LVESVI与LVEDVI同时缩小≥20 mL/m^{2}的应答率，结果显示用药组优于对照组，但组间差异仍未达统计学显著，因此未能支持附条件上市；目前以死亡率获益为终点的确证性研究ZS-01-306仍在进行中。

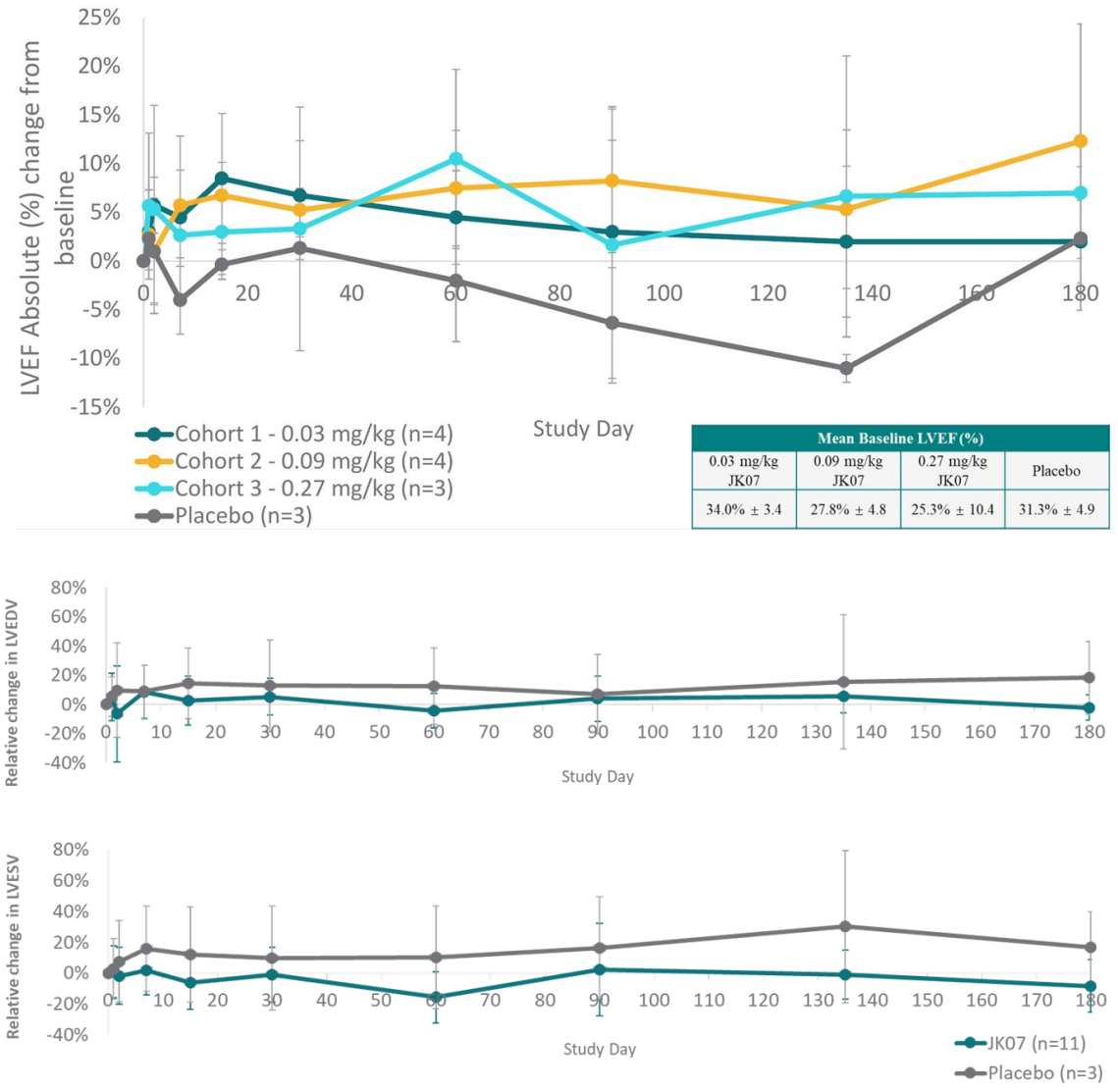
NRG-ErbB轴

- **JK07**：由信立泰开发的静脉注射选择性ErbB4激动剂，为NRG-1活性片段与抗ErbB3单抗融合蛋白，设计思路为保留NRG-1在心肌修复和逆转重构上的ErbB4信号，同时压低ErbB3相关安全性风险。

- **Ph1b**：单次递增剂量研究共纳入14名HFrEF患者，其中11名接受JK07 0.03/**0.09**/0.27 mg/kg单次静脉给药，数据显示第180天0.03/0.09/0.27 mg/kg组LVEF较基线分别+7%/+**49%**/+31% vs +10% pbo（绝对值变化为+2.0/**+12.3**/+7.0 pp vs +2.3 pp），第30天较基线变化为+20%/+19%/+22% vs +4% pbo；同时，观察到药物组LVEDV/LVESV较安慰剂组有降低趋势（a trend toward reduction）；安全性方面，大多数不良事件为轻中度，仅最高剂量组出现1例3级严重不良事件。

- **Ph2（RENEU-HF）**：计划入组282例患者（Cohort 1 LVEF<=40%，Cohort 2 LVEF=40~65%及NT-proBNP>=600 pg/mL），按2:1随机接受JK07或安慰剂，其中HFrEF队列的主要终点为26周LVEF改善及52周安全性。

图：Ph1b临床研究180天LVEF及LVEDV/LVESV变化



Mean Baseline LVEF (%)			
0.03 mg/kg JK07	0.09 mg/kg JK07	0.27 mg/kg JK07	Placebo
34.0% ± 3.4	27.8% ± 4.8	25.3% ± 10.4	31.3% ± 4.9

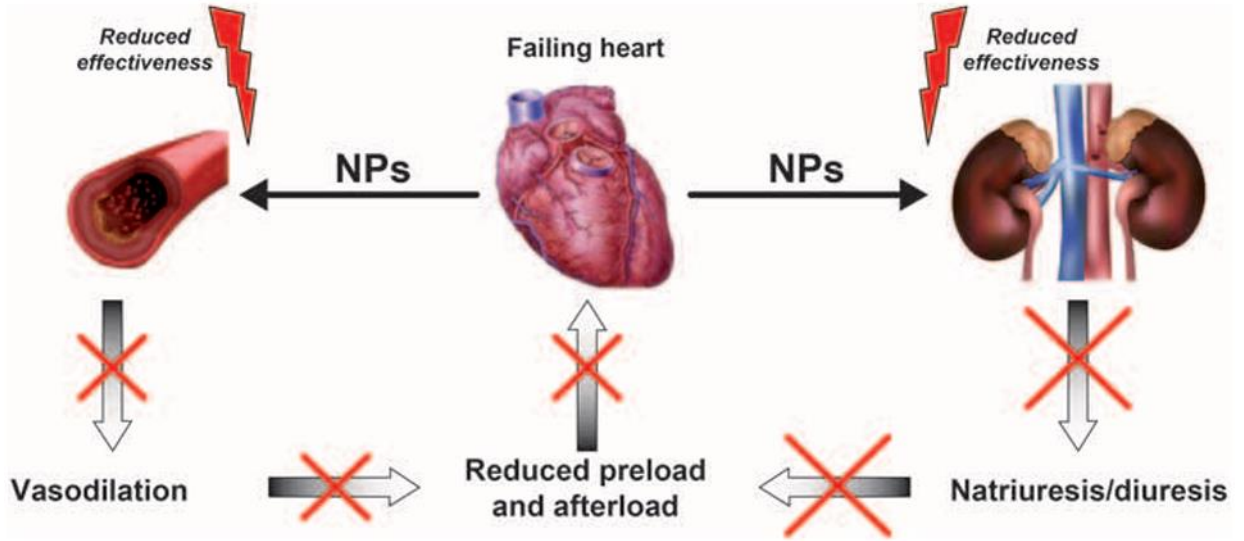
资料来源：*JACC*，国信证券经济研究所整理

NP-pGC-cGMP轴

■ **NP–pGC–cGMP轴**是心脏内源性保护通路之一，心房及心室在受到容量负荷、壁张力及压力刺激后释放ANP/BNP等利钠肽，其主要结合pGC（particulate guanylate cyclase，配体结合膜受体型鸟苷酸环化酶）生成cGMP，再通过PKG等下游信号通路发挥作用；但在慢性心衰患者中，由于活性肽加工不足、前体/糖基化分子比例升高、降解/清除效应、GC-A受体去敏化、下游cGMP生成与器官反应减弱等，导致ANP/BNP等标志物升高，但下游生物效应减弱。

- **ANP**（atrial natriuretic peptide，心房利钠肽）：**心房**产生，主要激活GC-A/NPR1（也可结合NPR-C，一般视为清除受体），广泛作用于**心脏**（抗肥厚、抗凋亡、抗纤维化）、**肾脏**（扩张入球小动脉、相对收缩出球小动脉，提高GFR；抑制集合管ENaC对Na^+/水重吸收，促进利钠、利尿）、**血管**（舒张血管，抑制内皮素，降低前后负荷和血压）以及**神经/内分泌**（抑制RAAS通路及下游醛固酮合成、降低交感神经张力）、**代谢**（促进脂解、白脂肪棕色化、脂联素释放并改善胰岛素敏感性）等系统；
- **BNP**（B-type natriuretic peptide，B型利钠肽）：**心室**产生（应激/壁张力上升），激活的信号通路及下游生理功能与ANP类似，对肾脏及血压/容量调控弱于ANP，心脏局部BNP**抗心室纤维化**能力较强，BNP及NT-proBNP也是心衰诊断的核心生物标志物；
- **CNP**（C-type natriuretic peptide，C型利钠肽）：血管内皮、中枢神经系统及骨骼/软骨组织产生为主，心脏中也可由心肌细胞/成纤维细胞产生，CNP以自分泌/旁分泌为主（ANP/BNP偏重循环内分泌），主要激活GC-B/NPR2（也可结合NPR-C），作用于骨骼（通过生长板软骨细胞上的GC-B/NPR2促进长骨生长）、血管（维持内皮稳态，抑制血管平滑肌增殖，改善微循环和血管舒张）、心脏（抗纤维化、抗炎、抗重构）、肾脏（有一定容量调节作用，但利钠作用明显弱于 ANP/BNP/URO）等；
- **URO**（Urodilatin，肾利钠肽）：肾脏远端小管/集合管局部产生（肾内旁分泌），主要激活肾小管腔面的GC-A/NPR1继而影响ENaC通道，利钠、利尿，调节体液容量和钠稳态。

图：心衰患者利钠肽通路示意图



资料来源：*European Journal of Heart Failure*，国信证券经济研究所整理

上游NP稳定性

国信证券 GUOSEN SECURITIES

■ **Sacubitril/Valsartan**：由Novartis开发的口服ARNI（angiotensin receptor–neprilysin inhibitor，血管紧张素受体-脑啡肽酶抑制剂），商品名Entresto，2015年首次获得FDA批准用于治疗HFrEF，最新标签为降低成人慢性心衰患者的心血管死亡及心衰住院风险，且获益在LVEF低于正常的人群中最为明确。

- **Ph3（PARADIGM-HF）**：研究共纳入8442名HFrEF患者（NYHA II/III/IV分别~70%/~24%/~0.7%，平均LVEF~29%），接受Sacubitril/Valsartan 200 mg BID或Enalapril 10 mg BID治疗，中位随访~27个月，Sacubitril/Valsartan组**主要复合终点（心血管死亡或首次心衰住院）发生率21.8% vs 26.5%** Enalapril（HR=0.80，p<0.0001），其中心血管死亡发生率为13.3% vs 16.5%（HR=0.80），首次心衰住院发生率为12.8% vs 15.6%（HR=0.79），全因死亡发生率为17.0% vs 19.8%（HR=0.84，p=0.0009）；安全性方面，Sacubitril/Valsartan组低血压（18% vs 12%）更常见，但高血钾症（12% vs 14%）、咳嗽（9% vs 13%）及肾衰/急性肾衰（5% vs 5%）等整体可管理。**PARADIGM-HF研究还进行了肾功能分析**，全部患者在研究开始前都检测了eGFR（~70 mL/min/1.73m^2）、另有1872名受试者检测了UACR（中位数~1.0 mg/mmol），结果显示Sacubitril/Valsartan组eGFR slope为-1.61 vs -2.04 mL/min/1.73m^2/year Enalapril，但UACR为1.20 vs 0.90 mg/mmol Enalapril，Sacubitril/Valsartan对主要复合终点的疗效不因基线eGFR、基线UACR或UACR的变化而改变（interaction p value=0.70/0.34/0.38）。
- **Ph4（PIONEER-HF）**：研究纳入881名住院后达到血流动力学稳定的ADHF患者（LVEF<=40%），接受Sacubitril/Valsartan或Enalapril，治疗持续8周，主要终点NT-proBNP时间平均比例变化-46.7% vs -25.63% Enalapril（p<0.001），治疗1周内即观察到分离，心衰导致的再住院发生率8.0% vs 13.8%（HR=0.56，p<0.05），全因死亡率2.3% vs 3.4% pbo（HR=0.66）；生物标志物方面，Sacubitril/Valsartan组hsTnT（高敏肌钙蛋白T）及sST2（可溶性ST2）较Enalapril组下降更多，其中sST2在第1周就开始分离，4 周时hsTnT额外-16%、sST2额外-9%；同时尿cGMP自第1周起上升，而对照组下降。Entresto在给药早期即展现出一定的血流动力学作用，可减轻壁张力与心肌损伤、改善再住院风险。
- **Ph4（PROVE-HF）**：该研究为52周、单臂、开放标签研究，共纳入794名HFrEF患者（平均LVEF~28%），第12个月**LVEF**由28.2%升至37.8%（**+9.4pp**）、**LVESVI**由61.68降至45.46 mL/m^2（-15.29 mL/m^2）、LVEDVI由86.93降至74.15 mL/m^2（-12.25 mL/m^2），提示Entresto具有明确的逆重构（reverse remodeling）信号，但第12个月log-NT-proBNP的下降与LVEF升高相关性为-0.38、与LVEDVI/LVESVI降低的相关性分别为~0.32/~0.41，第6个月开始显示出一定的相关性（分别为-0.23/~0.16/~0.23）。

中游pGC激活：pGC激动剂临床失败，重组利钠肽为急性用药定位

国信证券 GUOSEN SECURITIES

■ **pGC激动剂**

- **REGN5381**：Regeneron开发的抗体型NRP1激动剂，通过allosteric方式稳定NPR1的活化样构象，直接激活pGC；Ph1临床研究显示，REGN5381在健康人中产生了符合预期的血流动力学效应，单次给药后的血流动力学作用可持续至第4天，且更偏向静脉系统，没有明显的不良性低血压信号；Ph2 NATRIX-BNP研究纳入LVEF 20~49%、NT-proBNP升高的慢性心衰患者89名，后终止其在心衰及uHTN领域的临床开发；
- **XXB750**：Novartis开发的抗体型NRP1激动剂，Ph2临床研究纳入136名HFrEF/HFmrEF患者，背景治疗允许为ACEi/ARB或Sacubitril/Valsartan，接受XXB750 60/120 mg、安慰剂或开放标签的Sacubitril/Valsartan治疗，第16周XXB750药物组NT-proBNP水平较基线比例达到1.34、plasma cGMP水平较基线比例达到0.77，而安慰剂较基线比例分别为0.90/1.07，Sacubitril/Valsartan组为0.70/1.38；安全性方面，XXB750组心衰恶化事件发生率明显更高，研究因此提前终止。

■ **NRP激动剂**

- **Carperitide**：重组人ANP，静脉给药，1995年即在日本获批用于AHF治疗，通过血管扩张、利钠利尿及抑制RAAS来改善急性充血；
- **Nesiritide**：Scios/Janssen开发的重组人BNP，静脉给药，2001年获得FDA批准用于伴静息或轻微活动即气促的ADHF患者，以改善短期呼吸困难和降低PCWP（肺毛细血管楔压）；
- **Ularitide**：由Cardiorentis开发的合成尿钠素类似物，静脉给药，定位于ADHF（急性失代偿性心衰）场景，通过利钠/血管扩张/RAAS抑制作用改善短期失代偿并降低长期死亡风险，Ph3 TRUE-AHF研究纳入2157名AHF患者，接受48小时持续IV输注，Ularitide显示出一定的急性血流动力学去充血效应，但并未改善关键临床终点，心血管死亡为21.7% vs 21.0% pbo（HR=1.03，p=0.75），短期临床复合终点和长期死亡也均未获益，最终止步Ph3临床研究。

下游cGMP调节：PDE9抑制剂完成初步机制验证

国信证券 GUOSEN SECURITIES

- **CRD-740**：由Cardurion开发的口服PDE9抑制剂，通过抑制心肌细胞内PDE9对利钠肽来源cGMP的降解，从而增强NP-pGC-cGMP通路信号，从而改善心肌舒张、抑制肥厚及纤维化。

- **Ph2a（CARDINAL-HF）**：共纳入60名症状稳定的慢性HFrEF患者（平均LVEF~28%，~73%患者使用Sacubitril/Valsartan），按照2：1接受CRD-740 10→25 mg BID或安慰剂，治疗共持续12周，主要药效学终点第4周plasma cGMP AUC0–6h较基线变化为+19.1% vs -8.8% pbo（Δ=26.5%）；探索性终点方面，urinary cGMP在CRD-740组上升、placebo组下降，且在第1天和第2周达到统计学显著，但NT-proBNP在整个治疗期间未见显著变化，KCCQ/堪萨斯城心肌病问卷三个summary score仅呈方向性改善、未达统计学显著；背景使用Sacubitril/Valsartan的患者同样观察到plasma cGMP升高，且无显著interaction（p=0.47），提示PDE9抑制在ARNI基础上仍可进一步增强NPR-cGMP通路。

- **CRD-750 / tovinontrine**：由Cardurion在CRD-740机制验证基础上推进下一代分子，目前同时开展HFrEF及HFpEF适应症Ph2临床研究。

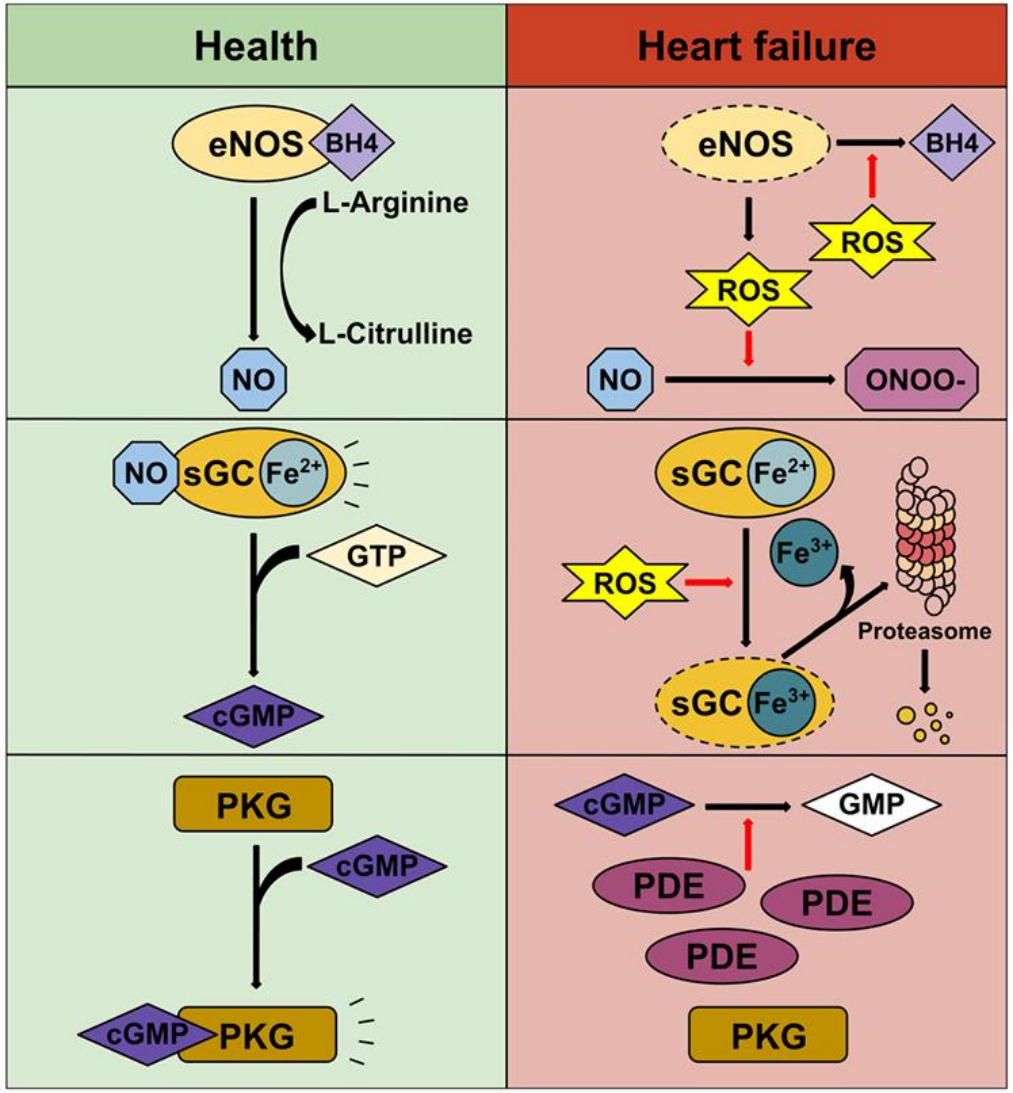
- **Ph2（CYCLE-1-REF）**：拟纳入约560名慢性HFrEF患者（要求NYHA II/III级、病程至少6个月、NT-proBNP≥600 pg/mL，并接受稳定GDMT治疗），研究将比较三种剂量CRD-750及安慰剂，主要终点为12周NT-proBNP变化，次要终点包括其他生物标志物及KCCQ评分；该研究于2025年8月完成入组。

NO-sGC-cGMP轴

- 正常情形下，内皮细胞通过eNOS（endothelial nitric oxide synthase，内皮型一氧化氮合成酶）产生NO（一氧化氮），***NO***扩散至血管平滑肌和心肌细胞处，激活***sGC***（soluble guanylate cyclase，可溶性鸟苷酸环化酶），将GTP转化为“第二信使”***cGMP***（cyclic guanosine monophosphate，环磷酸鸟苷），进而激活下游PKG（protein kinase G，蛋白激酶G），最终实现**血管舒张及器官灌注，降低前后负荷，调节心肌舒张，并抑制肥厚、纤维化和炎症等功能**；

- 但在心衰患者中，血流剪切力下降、内皮系统功能紊乱/失衡、氧化压力（oxidative stress）及系统性炎症（systemic inflammation）等因素导致NO-sGC-cGMP轴上游的eNOS去磷酸化、表达下降及BH4解偶联，eNOS无法高效产生NO，且已产生的NO也快速转化为生物利用度更差的$ONOO^-$（过氧亚硝酸盐）；活性氧化物将中游的sGC的血红素铁由Fe^{2+}氧化为Fe^{3+}，导致sGC激活不足及对NO响应下降；下游PDE（磷酸二酯酶）上调进一步降低cGMP水平，最终PKG激活不足打断了心肌细胞凋亡（autophagy）及蛋白酶体功能（proteasomal function），**心肌失去抗肥厚、抗纤维化、抗炎及改善舒张等保护，反而持续病理性重塑（maladaptive remodeling）**。

图：NO-sGC-cGMP通路在健康人群及心衰患者人群中的对比



资料来源：*Cells*，国信证券经济研究所整理
注：ROS, reactive oxygen species，活性氧；BH4，四氢生物蝶呤

上游NO/HNO供给：仅BiDil在特定人群验证临床治疗地位

国信证券 GUOSEN SECURITIES

- **Isosorbide dinitrate + hydralazine HCl（硝酸异山梨酯 + 盐酸肼屈嗪）**：由NitroMed开发的复方心衰药物（商品名：BiDil），Isosorbide dinitrate提供NO→激活sGC-cGMP→静脉扩张（降低前负荷），Hydralazine减少ROS导致的NO降解，并促进动脉扩张（降低后负荷），2005年FDA基于A-HeFT研究批准其在自我认定为Black的患者人群中，作为标准治疗基础上的附加疗法治疗慢性HFrEF。

- **Ph3（A-HeFT）**：研究共招募1050名黑人心衰受试者（NYHA III/IV分别~95%/~5%，平均LVEF水平~24%），接受包括利尿剂（~90%）、ACEi/ARB（~75%）、BB（~75%）、地高辛（~60%）及螺内酯（~40%）等背景治疗；接受固定剂量复方或安慰剂，中位数随访至~10个月，**全因死亡率6.2% vs 10.2% pbo（HR=0.57, p=0.02）**，K-M曲线在第180天左右开始显著分离，心衰导致首次住院比例16.4% vs 24.4% pbo。

- **CXL-1020：第一代HNO**（Nitroxyl，亚硝酰）供体，HNO化学性质与NO（自由基）不同，HNO主要为还原态、非自由基，对氧化状态不敏感，能够结合血红素铁受损或氧化的sGC，且参与部分非NO机理通路，如与蛋白巯基反应，**在不明显增加Ca2+浓度情况下**，增强SERCA2a活性及心肌对Ca^{2+}敏感性，改善正性肌力（positive inotropy）及正性舒张（positive lusitropy），由Cardioxyl Pharmaceuticals开发，曾于2010~2012年开展ADHF（急性失代偿性心力衰竭，多为LVEF降低、住院及血流动力学不稳定人群）患者Ph2a临床（静脉给药+短期血流动力学研究），有效性方面，在无明显心率增加情况下，改善心输出量及每搏输出量，同时肺毛细血管楔压及外周血管阻力下降，即典型的“增强心肌功能+扩血管”；但由于严重静脉炎等安全性问题、药物半衰期极短需持续静脉输注给药难以商业化等因素终止临床开发。

- **Cimlanod**：Cardioxyl Pharmaceuticals在CXL-1020基础上开发的**第二代HNO**供体药物，2015年BMS以3亿美元首付款+至多17亿美元里程碑付款对价收购Cardioxyl获得；Cimlanod较CXL-1020进一步优化了分子稳定性及给药耐受性，在Ph2 StandUP-AHF研究中（LVEF<40%人群）也展现出了和CXL-1020相似的短期血流动力学获益，但NT-proBNP指标与安慰剂组无显著差异，难以取得长期获益，最终被BMS放弃开发。

中游sGC调节：Vericiguat用于治疗近期恶化的细分HFrEF人群

国信证券 GUOSEN SECURITIES

■ **Vericiguat/维立西呱**：由Bayer及Merck联合开发的口服sGC激动剂（reduced/heme-intact sGC），商品名Verquvo，2021年FDA基于Ph3 VICTORIA研究数据批准治疗近期发生心衰恶化事件的慢性HFrEF成人患者，以降低心血管死亡和心衰住院风险。

- **Ph3（VICTORIA）**：研究共纳入5050名**近期恶化**的HFrEF患者（NYHA II/III分别~60%/~40%，平均LVEF~29%），中位随访~11个月，在标准治疗基础上（**ARNI ~15%，SGLT2i low**），Vericiguat组主要复合终点（心血管死亡或首次心衰住院）发生率为**35.5% vs 38.5% pbo（HR=0.90，p=0.02）**，其中心衰首次住院比例为27.4% vs 29.6% pbo，心血管死亡（不包括因心衰住院后死亡）比例为8.2% vs 8.9% pbo；次要终点心血管死亡16.4% vs 17.5% pbo（HR=0.93），全因死亡20.3% vs 21.2% pbo（HR=0.95，p=0.38）。在VICTORIA研究的心脏超声亚组分析中，419名受试者接受~8个月治疗后，主要终点LVESVI变化为-3.8 vs -7.1 mL/m^2 pbo（p=0.07），LVEF变化为+3.2% vs +2.4% pbo（p=0.31），均未达到统计学显著。
- **Ph3（VICTOR）**：研究将受试者人群扩展至**无近期恶化、且接受高度优化GDMT的稳定期HFrEF患者**，共纳入6105名受试者（NYHA II/III分别~80%/~20%，平均LVEF~30%，**ARNI ~56%，SGLT2i ~59%**），中位随访~19个月，主要复合终点（心血管死亡或首次心衰住院）发生率为**18.0% vs 19.1% pbo（HR=0.93，p=0.22）**，其中心衰首次住院比例为11.4% vs 11.9% pbo（HR=0.95），心血管死亡（不包括因心衰住院后死亡）比例为9.6% vs 11.3% pbo（**HR=0.83**），全因死亡12.3% vs 14.4% pbo（**HR=0.84**），名义上观察到心血管及全因死亡下降，但由于主要终点未达到统计学显著，这些结果只能视为探索性信号，无法进一步支持Vericiguat扩大治疗患者人群。

■ **Cinaciguat**：由Bayer开发的静脉给药sGC激动剂（oxidized/heme-free sGC），激活酶活性能力较Vericiguat更强，主要开发氧化应激严重、NO-sGC轴严重受损的失代偿性心衰场景。一项Ph2b研究共纳入139名ADHF患者（PCWP/肺毛细血管楔压>=18 mmHg、LVEF<40%且需要有创血流动力学监测），Cinaciguat以持续静脉输注形式给药，给药8小时后，药物组PCWP较基线-7.7 mmHg vs -3.7 mmHg pbo，右心房压-2.7 mmHg vs -0.6 mmHg pbo，但收缩压降幅达到-21.6 mmHg vs -5.0 mmHg pbo，研究也由于严重低血压副反应发生率过高而提前终止。

■ **Riociguat**： 由Bayer开发的口服sGC激动剂（血管偏向），商品名Adempas，2013年获得FDA批准用于治疗PAH（肺动脉高压）及CTEPH（复发性慢性血栓栓塞性肺高压）患者；Bayer曾在Ph2b LEPHT研究中探索心衰场景，研究纳入201名因左室收缩功能不全所致肺高压患者，接受Riociguat 0.5/1/2 mg TID或安慰剂，主要终点第16周mPAP/平均肺动脉压较安慰剂无显著变化，但高剂量组展现出cardiac index/心指数、PVR/肺血管阻力、SVR/体循环阻力及NT-proBNP等指标改善，显示了一定的“血流动力学+功能性改善”信号，但未继续探索心衰人群的终局临床研究。

下游cGMP调节：有一定早期信号，但未获大样本临床研究验证

国信证券 GUOSEN SECURITIES

- **Sildenafil**：由Pfizer开发的**PDE5**抑制剂，通过抑制cGMP降解来放大既有的NO-sGC-cGMP信号，从而促进肺血管和外周血管舒张。其在心衰领域的临床开发主要针对**合并肺高压的HFrEF患者**，SilHF研究纳入HFrEF且超声提示肺动脉收缩压>=40 mmHg的患者，原计划入组210例，但由于供药和招募问题最终仅纳入69例，中位LVEF~29%，中位肺动脉收缩压45 mmHg，2：1接受Sildenafil 40 mg TID或安慰剂，第24周Sildenafil较安慰剂未能改善患者总体症状评分、6分钟步行距离、生活质量或肺动脉压力；安全性方面，SAE发生率33% vs 21% pbo。
- **Udenafil**：由韩国Dong-A Pharmaceutical开发的**PDE5**抑制剂，机制与Sildenafil类似，ULTIMATE-SHF研究纳入41例慢性HFrEF患者（LVEF<40%且多数伴有超声估测**肺动脉收缩压升高**），接受Udenafil 50→100 mg BID或安慰剂，第24周主要终点peak VO_2（峰值摄氧量）Udenafil组患者较安慰剂组有所改善，且VE/VCO2 slope（通气/二氧化碳斜率）下降，运动后肺动脉收缩压等超声参数及世界卫生组织功能分级等指标也出现改善信号，但该研究样本量较小，终点以功能性及影像学指标为主。
- **Lenrispodun**：由Intra-Cellular Therapies开发的**PDE1**抑制剂，其机制与Sildenafil/Udenafil不完全相同，PDE5偏向调节cGMP，而PDE1同时参与调节cAMP及cGMP降解；Ph1/2a SAD临床研究纳入36名HFrEF受试者，接受单次口服Lenrispodun 10/30/90 mg或安慰剂，给药2小时后测量显示，30 mg剂量受试者平均左室功率指数+0.143 W/mL^2x10^4（+41%，p=0.03）、心输出量+0.83 L/min（+31%，p=0.002），30/90 mg剂量组患者均观察到体循环阻力下降，SBP短暂下降3~8 mmHg，心率增加5~9 bpm。

风险提示

- 市场竞争加剧的风险；
- 产品临床失败或有效性低于预期的风险；
- 产品商业化不达预期的风险；
- 技术升级迭代风险。

免责声明

国信证券 GUOSEN SECURITIES

国信证券投资评级

投资评级标准	类别	级别	说明
报告中投资建议所涉及的评级（如有）分为股票评级和行业评级（另有说明的除外）。评级标准为报告发布日后6到12个月内的相对市场表现，也即报告发布日后的6到12个月内公司股价（或行业指数）相对同期相关证券市场代表性指数的涨跌幅作为基准。A股市场以沪深300指数（000300.SH）作为基准；新三板市场以三板成指（899001.CSI）为基准；香港市场以恒生指数(HSI.HI)作为基准；美国市场以标普500指数(SPX.GI)或纳斯达克指数（IXIC.GI）为基准。	股票投资评级	优于大市	股价表现优于市场代表性指数10%以上
		中性	股价表现介于市场代表性指数±10%之间
		弱于大市	股价表现弱于市场代表性指数10%以上
		无评级	股价与市场代表性指数相比无明确观点
	行业投资评级	优于大市	行业指数表现优于市场代表性指数10%以上
		中性	行业指数表现介于市场代表性指数±10%之间
		弱于大市	行业指数表现弱于市场代表性指数10%以上

分析师承诺

作者保证报告所采用的数据均来自合规渠道；分析逻辑基于作者的职业理解，通过合理判断并得出结论，力求独立、客观、公正，结论不受任何第三方的授意或影响；作者在过去、现在或未来未就其研究报告所提供的具体建议或所表述的意见直接或间接收取任何报酬，特此声明。

重要声明

本报告由国信证券股份有限公司（已具备中国证监会许可的证券投资咨询业务资格）制作；报告版权归国信证券股份有限公司（以下简称“我公司”）所有。本报告仅供我公司客户使用，本公司不会因接收人收到本报告而视其为客户。未经书面许可，任何机构和个人不得以任何形式使用、复制或传播。任何有关本报告的摘要或节选都不代表本报告正式完整的观点，一切须以我公司向客户发布的本报告完整版本为准。

本报告基于已公开的资料或信息撰写，但我公司不保证该资料及信息的完整性、准确性。本报告所载的信息、资料、建议及推测仅反映我公司于本报告公开发布当日的判断，在不同时期，我公司可能撰写并发布与本报告所载资料、建议及推测不一致的报告。我公司不保证本报告所含信息及资料处于最新状态；我公司可能随时补充、更新和修订有关信息及资料，投资者应当自行关注相关更新和修订内容。我公司或关联机构可能会持有本报告中所提到的公司所发行的证券并进行交易，还可能为这些公司提供或争取提供投资银行、财务顾问或金融产品等相关服务。本公司的资产管理部门、自营部门以及其他投资业务部门可能独立做出与本报告中意见或建议不一致的投资决策。

本报告仅供参考之用，不构成出售或购买证券或其他投资标的要约或邀请。在任何情况下，本报告中的信息和意见均不构成对任何个人的投资建议。任何形式的分享证券投资收益或者分担证券投资损失的书面或口头承诺均为无效。投资者应结合自己的投资目标和财务状况自行判断是否采用本报告所载内容和信息并自行承担风险，我公司及雇员对投资者使用本报告及其内容而造成的一切后果不承担任何法律责任。

证券投资咨询业务的说明

本公司具备中国证监会核准的证券投资咨询业务资格。证券投资咨询，是指从事证券投资咨询业务的机构及其投资咨询人员以下列形式为证券投资人或者客户提供证券投资分析、预测或者建议等直接或者间接有偿咨询服务的活动：接受投资人或者客户委托，提供证券投资咨询服务；举办有关证券投资咨询的讲座、报告会、分析会等；在报刊上发表证券投资咨询的文章、评论、报告，以及通过电台、电视台等公众传播媒体提供证券投资咨询服务；通过电话、传真、电脑网络等电信设备系统，提供证券投资咨询服务；中国证监会认定的其他形式。

发布证券研究报告是证券投资咨询业务的一种基本形式，指证券公司、证券投资咨询机构对证券及证券相关产品的价值、市场走势或者相关影响因素进行分析，形成证券估值、投资评级等投资分析意见，制作证券研究报告，并向客户发布的行为。

国信证券
GUOSEN SECURITIES

国信证券经济研究所

深圳

深圳市福田区福华一路125号国信金融大厦36层

邮编：518046　总机：0755-82130833

上海

上海浦东民生路1199弄证大五道口广场1号楼12楼

邮编：200135

北京

北京西城区金融大街兴盛街6号国信证券9层

邮编：100032