

· 综述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.19.029

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210526.1547.023.html\(2021-05-26\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210526.1547.023.html(2021-05-26))

钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂治疗心力衰竭的临床研究进展*

胡鑫渝¹, 周音频¹, 凌智瑜²综述, 肖鹏^{1△}审校

(1. 重庆市涪陵中心医院心血管内科 408000; 2. 重庆医科大学附属第二医院心血管内科 400010)

[摘要] 钠-葡萄糖协同转运蛋白 2(SGLT2) 抑制剂是最新一类治疗 2 型糖尿病(T2DM) 的非胰岛素依赖型药物。在随机对照研究和大型真实临床应用分析中均显示 SGLT2 抑制剂能降低 T2DM 患者的心力衰竭住院和心血管死亡风险, 且患者的心血管获益并不依赖于降糖效应。最新针对伴或不伴 T2DM 的心力衰竭患者(左心室射血分数小于或等于 40%) 的研究发现, SGLT2 抑制剂显著改善心力衰竭再住院风险或心血管死亡等心血管结局事件。此外, SGLT2 抑制剂的安全性也在临床应用中逐渐证实。总之, SGLT2 抑制剂正在从单纯的降糖药物向兼具降糖和治疗心衰的双重身份转变, 现就 SGLT2 抑制剂治疗心力衰竭的临床研究进行综述。

[关键词] 钠-葡萄糖协同转运蛋白 2; 2 型糖尿病; 心力衰竭**[中图分类号]** R541.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2021)19-3375-05

Current research progress of sodium glucose cotransporter 2 inhibitors in treatment of heart failure*

HU Xinyu¹, ZHOU Yinpin¹, LING Zhiyu², XIAO Peng^{1△}

(1. Department of Cardiology, Fuling Center Hospital of Chongqing, Chongqing 408000, China; 2. Department of Cardiology, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China)

[Abstract] Sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors are the latest class of non-insulin-dependent drugs for the treatment of type 2 diabetes (T2DM). Randomized controlled studies and large-scale real clinical application analysis have shown that SGLT2 inhibitors can reduce the risk of heart failure hospitalization and cardiovascular death in patients with T2DM, and the cardiovascular benefits of patients do not depend on the hypoglycemic effect. The latest study of heart failure patients with or without T2DM (left ventricular ejection fraction $\leq 40\%$) found that SGLT2 inhibitors significantly improved cardiovascular outcomes such as heart failure hospitalization risk or cardiovascular death. In addition, the safety of SGLT2 inhibitors has also been gradually confirmed in clinical applications. In short, SGLT2 inhibitors are changing from a purely hypoglycemic drug to a dual role of both anti-diabetes and treatment of heart failure. This paper therefore aimed to review the results of SGLT2 inhibitors in treatment of heart failure.

[Key words] Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors; type 2 diabetes mellitus; heart failure

心力衰竭是当今心脏病领域尚未攻克的难题之一, 带给全球的经济负担日益加重。据估计, 目前全世界有超过 2 600 万心力衰竭患者, 总体负担在 1 080 亿美元左右^[1-2]。2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM) 是心力衰竭发生发展的独立危险因素, 而心力衰竭又是糖尿病患者最常见的心血管并发症。糖尿病患者一旦合并心力衰竭后, 就会进一步降低生活质量, 增加医疗费用, 5 年生存率不足 25%^[3]。迄今为止, 糖尿病合并心力衰竭的管理现状仍然堪忧^[4], 学者一直在致力于研究糖尿病和心力衰竭的一体化治疗方案。

钠-葡萄糖协同转运蛋白 2(sodium-glucose cotransporter 2, SGLT2) 抑制剂是一类新型降糖药物, 有独特的非胰岛素依赖型降糖机制, 可抑制肾脏对葡萄糖的重吸收, 增加尿糖排泄而降低血糖。SGLT2 抑制剂可降低糖化血红蛋白达 0.5%~1.0%^[5]。近来, 来自 T2DM 患者的心血管结局研究显示 SGLT2 抑制剂除了降糖疗效外, 还能显著改善心力衰竭预后^[6]。甚至对于不伴 T2DM 的心力衰竭人群, SGLT2 抑制剂也能改善心血管不良结局^[7]。目前欧美批准上市的 SGLT2 抑制剂有 4 种, 分别为达格列净、恩格列净、卡格列净、埃格列净。现就 SGLT2 抑

* 基金项目: 重庆市科卫联合医学科研项目(2018ZDXM015)。

作者简介: 胡鑫渝(1989-), 主治医师, 硕士, 主要从事心律失常与心力衰竭

△ 通信作者, E-mail: xiaopengchinese@163.com。

制剂治疗心力衰竭的临床研究进展综述如下。

1 SGLT2 抑制剂治疗心力衰竭的理论基础

SGLT2 是肾近曲小管起始部高容量、低亲和力的转运蛋白,主动转运重吸收小管液中约 90% 的葡萄糖,剩余的葡萄糖经低容量、高亲和力的 SGLT1 通道重吸收^[8]。SGLT2 抑制剂作用于近曲小管 SGLT2 通道,减少肾小球滤过液中钠和葡萄糖重吸收,增加尿糖的排泄,最终降低血糖。

临床研究发现 SGLT2 抑制剂对心力衰竭的作用并不依赖于降糖效应^[6,9],目前已报道数个机制可能参与了 SGLT2 抑制剂对心力衰竭的调控:(1)SGLT2 抑制剂促进渗透性利尿排钠,减少水钠潴留,轻度降低收缩压/舒张压(平均 2.46/1.46 mm Hg, 1 mm Hg=0.133 kPa),抑制交感神经活性,促使机体重回血流动力学稳态^[10-11];(2)SGLT2 抑制剂减少酮体经肾脏排泄,并促进肝脏生成酮体,升高体内 β -羟丁酸水平,并促进支链氨基酸降解,提高心肌能量代谢效率^[12];(3)直接抑制心肌 Na^+/H^+ 交换泵的表达,降低心肌细胞中 Na^+ 和 Ca^{2+} 水平,从而改善心肌功能^[13];(4)改善血管内皮功能,降低脉搏波传导速度、脉压差等动脉僵硬度指标^[14];(5)抑制心肌纤维化,增加抗炎细胞因子水平,改善氧化应激^[15];(6)降低尿酸、调节血脂、保护肾功能等效应对心脏代谢产生综合影响^[16-17]。

2 SGLT2 抑制剂治疗心力衰竭的临床研究

2.1 SGLT2 抑制剂对糖尿病患者的心力衰竭结局影响

2.1.1 随机对照研究

2015 年全球首个 SGLT2 抑制剂在 T2DM 人群中的心血管结局研究(EMPA-REG OUTCOMES 研究项目)^[6]公布结果。这项研究纳入 7 020 例已确诊心血管疾病(心梗、冠脉狭窄、不稳定型心绞痛、脑卒中或外周血管病)的 T2DM 患者。其主要研究终点是由心血管死亡、非致死性心肌梗死、非致死性脑卒中构成的主要心血管不良事件(MACE)。经过平均 3.1 年治疗后,与安慰剂组比较,恩格列净可显著降低 MACE 风险($HR=0.86$;95% $CI:0.74\sim0.99$; $P=0.04$),其中,心血管死亡显著减少 38%(95% $CI:0.49\sim0.77$; $P<0.001$)。此外,该研究还显示恩格列净降低心力衰竭住院风险达 35%(95% $CI:0.50\sim0.85$; $P=0.002$),降低全因死亡率 32%(95% $CI:0.57\sim0.82$; $P<0.001$)。恩格列净实现了心血管死亡、心力衰竭住院风险、全因死亡率等多个终点指标的改善,且这些心血管效应在入组后第 1 个月就逐渐显现,并持续到试验结束。EMPA-REG OUTCOMES 研究首次在国际多中心大规模 T2DM 人群中发现了 SGLT2 抑制剂的心血管获益,成为新型降糖治疗模式的引领者。

2017 年,关于卡格列净的心血管结局研究(CANVAS 研究项目)^[18]也正式发表结果。该研究纳

入人群规模更大,共计 10 142 例 T2DM 患者,其中 66% 已确诊动脉粥样硬化性心脏病。平均随访了 2.4 年后显示,卡格列净显著降低 14% 的终点 MACE 风险(95% $CI:0.75\sim0.97$; $P=0.02$)。此外,卡格列净还显著降低心力衰竭恶化住院的风险 33%。对于试验入组时已有心力衰竭的人群,卡格列净降低心力衰竭住院风险高达 49%。基于 EMPA-REG OUTCOMES 和 CANVAS 研究的重大发现,2018 年欧美糖尿病学会联合更新了指南推荐。针对合并动脉粥样硬化性心血管病的 T2DM 患者,推荐使用 SGLT2 抑制剂以降低 MACE 和心力衰竭住院风险。

CREDESCENCE 研究^[19]是卡格列净继 CANVAS 研究后的 1 个针对糖尿病肾病的随机对照试验。在该研究中,卡格列净除了改善复合肾脏指标的首要研究终点以外,还降低 20% 的终点 MACE(95% $CI:0.67\sim0.95$; $P=0.010$)与 39% 心力衰竭住院风险(95% $CI:0.47\sim0.80$; $P<0.001$)。研究结论认为对于心肾功能不全的糖尿病患者,卡格列净具有心血管与肾脏双重保护作用,能改善心血管结局并防止肾脏功能恶化。

DECLARE-TIMI 58 研究^[20]是达格列净对心血管安全性终点的探索。在平均随访 4.2 年后,达格列净显著降低心力衰竭住院或心血管死亡的复合终点事件($HR=0.83$;95% $CI:0.73\sim0.95$; $P=0.005$),这主要归因于心力衰竭住院风险下降了 27%。在该研究的亚组分析^[21]中显示,达格列净既降低了左室射血分数减低型心力衰竭住院风险达 36%,也使左室射血分数大于 45% 的心力衰竭亚组人群有显著获益,这为 SGLT2 抑制剂在左室射血分数减低型和保留型心力衰竭人群的进一步研究提供了实践基础。

2020 年 6 月,美国糖尿病年会上公布了 VERITAS-CV 研究^[22]结果。在该随机对照研究中,埃格列净组发生 MACE 的风险与安慰剂组相似($HR=0.97$;95% $CI:0.85\sim1.11$),但埃格列净组的心力衰竭住院风险显著降低了 30%($HR=0.70$;95% $CI:0.54\sim0.90$)。数据显示埃格列净的心血管获益模式与其他 SGLT2 抑制剂总体保持一致,在心力衰竭终点都取得了显著疗效。此研究更详细的数据结果未来即将发布。

1 项针对 SGLT2 抑制剂的 meta 分析确认了无论糖尿病患者是否伴有心力衰竭,SGLT2 抑制剂都能显著降低 23% 的心血管死亡或心力衰竭住院的复合终点事件($HR=0.77$;95% $CI:0.71\sim0.84$; $P<0.001$)^[23]。这表明 SGLT2 抑制剂改善心力衰竭的效应属于药物的整体类效应,而非局限于特定的某一种药物。以上随机对照研究及 meta 分析的结果表明 SGLT2 抑制剂对 T2DM 人群的心血管安全性良好。SGLT2 抑制剂是首次在心力衰竭研究终点取得获益的口服降糖药物,这促进了 SGLT2 抑制剂在 T2DM 人群中的推广应用。

2.1.2 真实临床应用分析

EMPRISE 研究^[24]是对 EMPA-REG OUTCOME 研究的补充,旨在比较真实应用中恩格列净与二肽基肽酶-4(dipeptidyl peptidase-4, DPP-4)抑制剂的有效性、安全性和医疗经济效用。2019 年 3 月,纳入 17 551 例患者的 EMPRISE 研究结果公布。与 DPP-4 抑制剂比较,无论患者是否合并心血管疾病,恩格列净都显著降低心力衰竭住院风险达 44%,同时也减少了住院时间和治疗相关费用。与 EMPA-REG OUTCOME 研究的心力衰竭亚组结果一样,恩格列净不仅能改善已经出现心力衰竭患者的心血管结局,还能在一定程度上预防糖尿病患者新发心力衰竭。

2017 年 7 月,汇总了欧美 6 个国家超过 30 万例 T2DM 患者的 CVD-REAL 研究^[25]结果公布。与其他类型降糖药物比较, SGLT2 抑制剂显著降低心力衰竭住院或死亡风险($HR=0.54$; $95\%CI:0.48\sim0.60$; $P<0.001$),其中,降低 39% 的心力衰竭住院风险($95\%CI:0.51\sim0.73$, $P<0.001$)。虽然各个国家选择的 SGLT2 抑制剂各不相同(卡格列净在美国占 76%,达格列净在欧洲占 92%),但各国在主要与次要研究终点上的获益保持一致。此后,在选取亚太、中东、北美等地的低心血管风险人群的 CVD-REAL2 研究^[26]也取得了类似的研究结果。这表明 SGLT2 抑制剂在不同国家、宗教种族及不伴心血管疾病的人群中都能改善心力衰竭与心血管死亡风险。

2018 年美国公布了超过 70 万例患者的回顾性数据分析(OBSERVE-4D 研究项目)^[27]结果,旨在头对头评估 SGLT2 抑制剂对比其他类型降糖药在截肢及心力衰竭住院方面的情况。最终发现,卡格列净降低 61% 的总体人群心力衰竭住院风险,其中,已确诊心血管疾病人群的心力衰竭住院风险下降 56%。上述结果再次表明 SGLT2 抑制剂可用于伴或不伴心血管疾病的 T2DM 的心力衰竭预防。

2.2 SGLT2 抑制剂在伴或不伴糖尿病的心力衰竭患者中的应用

以上所述大型研究均支持 SGLT2 抑制剂减少心力衰竭发生,但仍有一些局限性:(1)心力衰竭并非所有研究的主要终点事件;(2)心力衰竭患者的基础用药并未完全优化;(3)各个研究纳入的心力衰竭患者比例均较少($<50\%$)。而基础研究显示 SGLT2 抑制剂能改善非糖尿病动物的心肌重构,增强其收缩功能^[28]。这促使临床研究人员更深入研究 SGLT2 抑制剂在心力衰竭患者中的影响。

2019 年, DAPA-HF 研究^[7]取得了 SGLT2 抑制剂在心力衰竭治疗领域的突破性进展。DAPA-HF 研究随机分配了 4 744 例左室射血分数小于或等于 40% 的 NYHA 心功能分级 II~IV 级的心力衰竭患者,其中 58% 患者未诊断糖尿病。所有受试者入组时均接受了个体化最优心力衰竭药物及器械治疗(排除存在治疗禁忌证)。结果显示,平均 18.2 个月后,相

较于安慰剂,达格列净显著降低射血分数减低型心力衰竭患者的心血管死亡或心力衰竭恶化风险达 26% ($95\%CI:0.65\sim0.85$; $P<0.001$),其中降低 30% 的心力衰竭恶化风险 ($95\%CI:0.59\sim0.83$; $P<0.001$)。亚组分析显示无论患者是否合并有糖尿病,达格列净均可显著降低心血管死亡或心力衰竭恶化住院风险,且受试者获益幅度与糖尿病的病程无关。此研究首次在大规模人群中证实了达格列净对于射血分数减低型心力衰竭患者具有独立于降糖作用以外的心血管疗效。它改变了心力衰竭的传统药物治疗理念,达格列净成为首个兼具降糖与治疗心力衰竭双重身份的药物。鉴于此,美国 FDA 已批准达格列净用于治疗射血分数减低型心力衰竭的适应证。

2020 年 8 月底,欧洲学术会议公布了备受关注的 EMPEROR-Reduced 研究^[29]结果。该研究是恩格列净在射血分数减低型心力衰竭领域中的随机双盲对照试验。研究共纳入 3 730 例左室射血分数小于或等于 40% 的慢性心力衰竭患者,其中 50.2% 的患者无糖尿病,中位数随访时间为 16 个月。结果显示,与安慰剂比较,恩格列净可显著降低心血管死亡或心力衰竭住院风险($HR=0.75$; $95\%CI:0.65\sim0.86$; $P<0.001$),进一步分析显示恩格列净组心力衰竭住院率减少 30% ($95\%CI:0.58\sim0.85$; $P<0.001$)。与 DAPA-HF 研究^[7]比较,EMPEROR-Reduced 研究入选的患者左室射血分数更低、B 型脑钠肽水平更高,但受试者的心力衰竭治疗获益依然显著。本研究证实,无论是否合并糖尿病,在标准治疗基础上应用恩格列净均能改善慢性射血分数减低型心力衰竭患者的心血管结局。这进一步彰显了 SGLT2 抑制剂在心力衰竭治疗中的重要地位。

3 SGLT2 抑制剂的临床安全性

在关注 SGLT2 抑制剂有效性的同时仍需重视其潜在的不良反应。其不良反应主要包括轻中度泌尿生殖系统感染、酮症酸中毒及远端肢体截肢等。多个研究发现使用 SGLT2 抑制剂后男性和女性泌尿生殖道感染均显著高于安慰剂组,但这些感染在接受常规抗感染治疗后很少复发^[6,18,20]。美国 FDA 将远端肢体截肢的警告限定在卡格列净,是因为 CANVAS 研究中卡格列净显著增加了膝关节远段截肢风险,但是随后 OBSERVE-4D 研究^[27]显示卡格列净在真实应用中并未明显增加截肢事件。综合近期临床研究的安全性信息后,美国 FDA 在 2020 年 8 月删除了对卡格列净腿部和脚部截肢风险的黑框警告,只在处方信息中进行了描述。早期小样本的研究显示达格列净增加膀胱癌的发病风险,但这并未在随后的大规模随机对照试验中被证实^[30]。对于正在服用袪利尿剂的老年人群来说,血容量减少带来的姿势性眩晕、直立位低血压的风险不容忽视。对于这部分老年人群,减少利尿药剂量并密切监测血压是必要的。由于 SGLT2 抑制剂对增加尿糖排泄的作用受到球-管平衡

反馈调节,因此 SGLT2 抑制剂单药引发低血糖的风险罕见。低血糖症主要见于 SGLT2 抑制剂与胰岛素联合应用于糖尿病患者,但总体发生率小于 5%,需对使用此方案的患者进行用药剂量及血糖的监控^[15]。而酮症酸中毒也主要发生在合并使用胰岛素的过程中,一旦患者出现任何严重代谢性酸中毒的症状均应停药,且需密切监测血酮值。

4 展 望

综上所述,通过一系列研究显示 SGLT2 抑制剂改善心力衰竭和心血管死亡终点有效。然而,SGLT2 抑制剂作用于心血管系统的具体机制尚未完全阐明,值得继续研究。EMMY 研究^[31]和 DAPACARD 研究^[32]将呈现 SGLT2 抑制剂在心脏重塑及心肌代谢机制上的更多信息。此外,还需要更多的研究来探索不同 SGLT2 抑制剂的疗效差异及 SGLT2 抑制剂对不同心力衰竭病因(如高血压、急性心肌梗死、心房颤动)的影响。而广受关注的 EMPEROR-Preserved^[33]、DELIVER^[34]和 PRESERVED-HF 研究^[35]则是针对射血分数保留型心力衰竭预后的临床试验,预计 2021 年将获得 EMPEROR-Preserved 的结果。SGLT2 抑制剂正在从单纯的降糖药物转变为“心肾糖”多系统保护剂,鉴于其对心脏和肾脏的多项研究正在如火如荼开展,期待未来 SGLT2 抑制剂带给我们更多惊喜。

参考文献

- [1] SAVARESE G, LUND L H. Global public health burden of heart failure[J]. *Card Fail Rev*, 2017, 3(1): 7-11.
- [2] COOK C, COLE G, ASARIA P, et al. The annual global economic burden of heart failure[J]. *Int J Cardiol*, 2014, 171(3): 368-376.
- [3] WILKINSON M J, ZADOURIAN A, TAUB P R. Heart Failure and diabetes mellitus: defining the problem and exploring the interrelationship[J]. *Am J Cardiol*, 2019, 124 Suppl 1: S3-11.
- [4] WILLIAMS D M, EVANS M. Are SGLT-2 Inhibitors the future of heart failure treatment? The EMPEROR-preserved and EMPEROR-reduced trials[J]. *Diabetes Ther*, 2020, 11(9): 1925-1934.
- [5] WOO V C. Cardiovascular effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in adults with type 2 diabetes[J]. *Can J Diabetes*, 2020, 44(1): 61-67.
- [6] ZINMAN B, WANNER C, LACHIN J M, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(22): 2117-2128.
- [7] MCMURRAY J J V, SOLOMON S D, INZUCCHI S E, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(21): 1995-2008.
- [8] VARDENY O. The sweet spot: heart failure prevention with SGLT2 inhibitors[J]. *Am J Med*, 2020, 133(2): 182-185.
- [9] NANA M, MORGAN H, BONDUGULAPATI L N R. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors and heart failure-the present and the future[J]. *Heart Fail Rev*, 2021, 26(4): 953-960.
- [10] MATSUTANI D, SAKAMOTO M, KAYAMA Y, et al. Effect of canagliflozin on left ventricular diastolic function in patients with type 2 diabetes[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2018, 17(1): 73.
- [11] MAZIDI M, REZAEI P, GAO H K, et al. Effect of sodium-glucose cotransport-2 inhibitors on blood pressure in people with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of 43 randomized control trials with 22 528 patients[J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(6): e004007.
- [12] KAPPEL B A, LEHRKE M, SCHÜTT K, et al. Effect of empagliflozin on the metabolic signature of patients with type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease[J]. *Circulation*, 2017, 136(10): 969-972.
- [13] BAARTSCHEER A, SCHUMACHER C A, WÜST R C, et al. Empagliflozin decreases myocardial cytoplasmic Na(+) through inhibition of the cardiac Na(+)/H(+) exchanger in rats and rabbits[J]. *Diabetologia*, 2017, 60(3): 568-573.
- [14] REID J, RANA K, NIMAN S, et al. Sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT-2) inhibitors for cardiovascular disease prevention[J]. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2020, 20(5): 419-429.
- [15] SANTOS-FERREIRA D, GONÇALVES-TEIXEIRA P, FONTES-CARVALHO R. SGLT-2 inhibitors in heart failure and type-2 diabetes: hitting two birds with one stone[J]. *Cardiology*, 2020, 145(5): 311-320.
- [16] SHARMA A, EZEKOWITZ J A. Role of Sodium-glucose cotransporter-2 inhibition in the treatment of adults with heart failure[J]. *Can J Diabetes*, 2020, 44(1): 103-110.
- [17] ZHAO Y, XU L, TIAN D, et al. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors on serum uric acid level: A meta-analysis

- of randomized controlled trials [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2018, 20(2): 458-462.
- [18] NEAL B, PERKOVIC V, MAHAFFEY K W, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(7): 644-657.
- [19] PERKOVIC V, JARDINE M J, NEAL B, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy [J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(24): 2295-2306.
- [20] WIVIOTT S D, RAZ I, BONACA M P, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(4): 347-357.
- [21] KATO E T, SILVERMAN M G, MOSENZON O, et al. Effect of dapagliflozin on heart failure and mortality in type 2 diabetes mellitus [J]. *Circulation*, 2019, 139(22): 2528-2536.
- [22] CANNON C P, MCGUIRE D K, PRATLEY R, et al. Design and baseline characteristics of the evaluation of ertugliflozin efficacy and safety cardiovascular outcomes trial (VERTIS-CV) [J]. *Am Heart J*, 2018, 206: 11-23.
- [23] ZELNIKER T A, WIVIOTT S D, RAZ I, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials [J]. *Lancet*, 2019, 393(10166): 31-39.
- [24] PATORNO E, PAWAR A, FRANKLIN J M, et al. Empagliflozin and the risk of heart failure hospitalization in routine clinical care [J]. *Circulation*, 2019, 139(25): 2822-2830.
- [25] KOSIBOROD M, CAVENDER M A, FU A Z, et al. Lower risk of heart failure and death in patients initiated on sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs: the cvd-real study (comparative effectiveness of cardiovascular outcomes in new users of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors) [J]. *Circulation*, 2017, 136(3): 249-259.
- [26] KOSIBOROD M, LAM C S P, KOHSAKA S, et al. Cardiovascular events associated with sgl-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs: the cvd-real 2 study [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71(23): 2628-2639.
- [27] RYAN P B, BUSE J B, SCHUEMIE M J, et al. Comparative effectiveness of canagliflozin, SGLT2 inhibitors and non-SGLT2 inhibitors on the risk of hospitalization for heart failure and amputation in patients with type 2 diabetes mellitus: A real-world meta-analysis of 4 observational databases (OBSERVE-4D) [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2018, 20(11): 2585-2597.
- [28] LEE T M, CHANG N C, LIN S Z. Dapagliflozin, a selective SGLT2 Inhibitor, attenuated cardiac fibrosis by regulating the macrophage polarization via STAT3 signaling in infarcted rat hearts [J]. *Free Radic Biol Med*, 2017, 104: 298-310.
- [29] PACKER M, ANKER S D, BUTLER J, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(15): 1413-1424.
- [30] MCGILL J B, SUBRAMANIAN S. Safety of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors [J]. *Am J Cardiol*, 2019, 124 Suppl 1: S45-52.
- [31] TRIPOLT N J, KOLESNIK E, PFERSCHY P N, et al. Impact of empagliflozin on cardiac function and biomarkers of heart failure in patients with acute myocardial infarction-the EM-MY trial [J]. *Am Heart J*, 2020, 221: 39-47.
- [32] ÅKERBLOM A, OLDGREN J, LATVA -RA SKU A, et al. Effects of DAPAgliflozin on CARDIac substrate uptake, myocardial efficiency, and myocardial contractile work in type 2 diabetes patients-a description of the DAPACARD study [J]. *Ups J Med Sci*, 2019, 124(1): 59-64.
- [33] ANKER S D, BUTLER J, FILIPPATOS G S, et al. Evaluation of the effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibition with empagliflozin on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure and a preserved ejection fraction: rationale for and design of the EMPEROR-Preserved Trial [J]. *Eur J Heart Fail*, 2019, 21(10): 1279-1287.
- [34] ClinicalTrials. gov. Dapagliflozin evaluation to improve the LIVEs of patients with preserved ejection fraction heart failure. (DELIVER) [EB/OL]. [2021-01-02]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03619213>.
- [35] ClinicalTrials. gov. Dapagliflozin in PRESERVED ejection fraction heart failure (PRESERVED-HF) [EB/OL]. [2021-01-02]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT030030235>.