

· 综述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.02.033

网络首发 <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20211230.1609.017.html>(2021-12-31)

## 2 型糖尿病药物治疗心血管安全性及获益的研究进展\*

崔龙<sup>1</sup>, 彭映红<sup>1</sup>, 胡治勇<sup>1</sup>, 蒲丹岚<sup>2</sup>综述, 廖涌<sup>1</sup>, 杨刚毅<sup>3</sup>, 尹经霞<sup>1△</sup>审校

(1. 武警重庆总队医院内分泌科 400061; 2. 重庆市渝北区人民医院内分泌科 401120;

3. 重庆医科大学附属第二医院内分泌科 400010)

**[摘要]** 心血管疾病是 2 型糖尿病的首位死因, 减少心血管事件则是防治糖尿病的重要目标。降糖药物的心血管安全性问题自“罗格列酮事件”以后受到医学界的广泛关注。传统降糖药物缺乏强有力的心血管获益临床研究证据, 新近上市的部分降糖药物具有明确心血管获益效应, 在心血管保护作用方面具有明显优势。对于合并有心血管疾病或高危风险的糖尿病患者应当被区分出来, 并选择有明确心血管获益证据的降糖药物。

**[关键词]** 降糖药物; 心血管风险; 动脉粥样硬化性心血管疾病; 2 型糖尿病

**[中图分类号]** R589.1

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1671-8348(2022)02-0341-07

### Study advances on cardiovascular safety and benefits of drug treatment in type 2 diabetes mellitus\*

CUI Long<sup>1</sup>, PENG Yinghong<sup>1</sup>, HU Zhiyong<sup>1</sup>, PU Danlan<sup>2</sup>, LIAO Yong<sup>1</sup>, YANG Gangyi<sup>3</sup>, YIN Jingxia<sup>1△</sup>

(1. Department of Endocrinology, Hospital of Armed Police Force Chongqing Corps,

Chongqing 400061, China; 2. Department of Endocrinology, Yubei District People's Hospital,

Chongqing 401120, China; 3. Department of Endocrinology, Second Affiliated

Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China)

**[Abstract]** Cardiovascular disease is the first place cause of mortality in type 2 diabetes mellitus, and reducing the cardiovascular events is an important goal in the prevention and treatment of diabetes. The cardiovascular safety of hypoglycemic drugs has been widely concerned by the medical community since "rosiglitazone incident". The traditional antidiabetic drugs lack of strong clinical research evidences of cardiovascular benefit, and partial newly marketed hypoglycemic drugs have definite cardiovascular benefits, which have the obvious advantages in the aspect of cardiovascular protection. The patients with diabetes complicating cardiovascular disease or high risk should be distinguished and choose the hypoglycemic drugs with clear evidence of cardiovascular benefits.

**[Key words]** hypoglycemic drugs; cardiovascular risk; atherosclerotic cardiovascular disease; type 2 diabetes

2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 是与糖代谢障碍相关的慢性非感染性疾病, 患病率逐年上升<sup>[1]</sup>。流行病学调查<sup>[2-3]</sup>发现 T2DM 常合并多种心血管疾病 (cardiovascular disease, CVD), 其中动脉粥样硬化性心血管疾病 (atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD) 是最常合并的 CVD, 也是 T2DM 最主要死因, 防治糖尿病及其合并的 CVD 刻不容缓。因此, 本文对现有的降糖药物国内外心血管安全性及获益证据进行梳理和综述。

### 1 T2DM 的药物治疗及心血管安全性的认知历程

T2DM 会导致微血管和大血管并发症, 尽管有研

究证实强化降糖可降低微血管并发症风险, 但在减少大血管事件方面并无有利影响<sup>[4]</sup>。2007 年以前, 人们对降糖药物的心血管安全性及获益问题并未形成系统认识, 在临床研究设计方面也未进行心血管终点事件的专门研究与论证。2007 年新英格兰杂志刊登的一篇关于罗格列酮可能增加心肌梗死和心源性死亡风险的文章<sup>[5]</sup>引起了人们的极大反思。2008 年美国食品药品监督管理局 (food and drug administration, FDA) 和欧洲药品管理局 (European medicines agency, EMA) 先后出台了评估降糖药物心血管安全性的指导原则<sup>[6]</sup>, 对新药临床研究的设计和新药审批程序

\* 基金项目: 国家自然科学基金项目 (81670755); 重庆市科卫联合医学科研项目 (2018QNXM025); 重庆市南岸区科卫联合医学科研项目 (2021-14)。 作者简介: 崔龙 (1982-), 副主任医师, 本科, 主要从事糖尿病及糖尿病足病研究。 △ 通信作者, E-mail: yinjingxia01@sina.com。

进行了重新的认识和思考,同时也促进了心血管结局试验(cardiovascular outcomes trials,CVOT)的开展。“罗格列酮”事件以后,人们对于 ASCVD 的认识更趋丰富和完善,对于心血管结局事件也有了更准确的认识,在临床研究设计上主要研究终点更为清晰和规范,更具有可比性。这些针对新型降糖药物的 CVOT 研究终点包括评估患者的主要心血管不良事件(major adverse cardiovascular events, MACE), 3P-MACE(心血管死亡、非致死性心梗或非致死性卒中)、4P-MACE(3P-MACE+因不稳定性心绞痛住院)、心力衰竭风险和全因死亡风险等。研究的对象需纳入合并高心血管的风险或 CVD 的 T2DM,研究时间至少 2 年以上,并且需将心血管事件作为主要研究终点。尽管这些研究主要是为了确认心血管安全性而设计的,但其中两类降糖药物[胰高血糖素样肽-1 受体激动剂(glucagon-like peptide-1 receptor agonist, GLP-1RA)和钠葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂(sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, SGLT2i)]的试验结果却显示出主要 MACE 终点的优越性(心血管获益)<sup>[7]</sup>。这些意外的发现为降低 T2DM 患者心血管死亡或 ASCVD 等结局提供了指导性建议。人们对降糖药物的追求已经不止停留于心血管安全性层面,在选择降糖药物时逐渐将是否具有心血管获益放在了重要的考虑范畴。

近年来国内外的糖尿病诊治指南更新要点也是将心血管获益放在了越来越重要的位置,直接提出将 T2DM 患者是否合并心血管风险或 CVD 区分出来,对于高危人群需要选择有明确心血管获益证据的药物<sup>[8]</sup>。

## 2 传统经典降糖药物的心血管安全性与获益

对于心血管安全性,传统降糖药物中除了噻唑烷二酮(thiazolidinedione, TZD)类及磺脲类存在争议外,其他降糖药物(二甲双胍、糖苷酶抑制剂、格列奈类、胰岛素)心血管安全性均良好,但均缺乏强有力的心血管获益证据。

### 2.1 二甲双胍

二甲双胍是 T2DM 一线治疗用药,有研究证实了二甲双胍的心血管安全性良好,发现二甲双胍治疗可降低心肌梗死(39%,  $P=0.010$ )、复合大血管终点事件(30%,  $P=0.020$ )及全因死亡风险(36%,  $P=0.011$ ),随访 10 年后心血管仍具有持续获益<sup>[9]</sup>。但由于这些证据来源亚组分析(样本量小,仅超重/肥胖的初诊 T2DM 患者,不是对心血管结局事件 MACE 风险的论证),二甲双胍在心血管获益问题上曾遭到质疑。近年来有研究发现二甲双胍治疗对 T2DM 患者的各种心血管事件都具有获益作用,改善生存预后(改善血运重建患者各种结局,降低心肌梗死后再次发病风险,延缓动脉粥样硬化性疾病进展,改善心力衰竭患者生存率等),为二甲双胍的心血管获益提供了新

的证据<sup>[9]</sup>。值得注意的是,这些研究仍存在着样本量小、没有针对主要心血管事件进行研究等问题,对于二甲双胍心血管获益还需辩证看待。近年来二甲双胍在没有心血管病史<sup>[10]</sup>、伴慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)<sup>[11-12]</sup>、合并心力衰竭<sup>[13]</sup>、合并冠心病<sup>[14]</sup>等更广泛 T2DM 人群中进行了心血管获益研究,二甲双胍可以不同程度的降低全因死亡风险、CVD 风险、心力衰竭再住院风险、心血管死亡及复合 MACE(包括因急性心肌梗死、卒中或短暂性脑缺血发作住院及心血管死亡)风险等,但以上研究多以回顾性分析、meta 分析为主,证据等级有限。

### 2.2 磺脲类及非磺脲类促泌剂

UKPDS 及其随访研究发现磺脲类药物强化降糖对新发 T2DM 患者的心血管获益作用有限,但安全性良好。ADVANCE 及 ADVANCE-ON 研究也提示,包含格列齐特的强化降糖方案不增加 T2DM 高 CVD 风险人群大血管事件发生率<sup>[15]</sup>。近年来的 TOSCA IT<sup>[16]</sup>和 CAROLINA 研究<sup>[17]</sup>显示磺脲类药物对心血管事件呈中性影响。格列奈类药物对心血管影响的研究多集中在对 ASCVD 危险因素的改善上,以临床心血管事件为终点的研究较少。NAVIGATOR 研究及另一项丹麦的回顾性队列研究<sup>[18]</sup>发现在糖耐量异常(impaired glucose tolerance, IGT)或 T2DM 人群中使用时那格列奈对心脏疾病无明显影响<sup>[19]</sup>,对于是否具有心血管获益目前尚缺乏证据。研究证实低血糖会增加大血管事件和心血管死亡率<sup>[20]</sup>,磺脲类促泌剂类药物有发生低血糖的风险,须注意低血糖增加心血管风险的可能性。

### 2.3 TZD 类

TZD 类药物的心血管事件研究结论存在矛盾,心血管安全性及获益尚存争议。有学者对多个研究进行 meta 分析发现罗格列酮增加心血管事件风险,RECORD 研究发现血糖控制欠佳(二甲双胍或磺脲类药物足剂量)的 T2DM 患者,给予罗格列酮治疗无心血管获益<sup>[21]</sup>。PROactive 研究提示使用吡格列酮对心脑血管事件无影响<sup>[21]</sup>。有研究<sup>[22]</sup>表明罗格列酮对于伴发冠心病的 T2DM 患者心血管呈中性影响。IRIS<sup>[23]</sup>发现在没有糖尿病,但合并胰岛素抵抗,且新近出现脑梗死或短暂性脑缺血发作的患者中,吡格列酮治疗不仅能降低脑和心肌梗死的发生率,还能减少罹患糖尿病的风险。TZD 类药物对心血管事件的影响仍需进一步研究。

### 2.4 $\alpha$ -糖苷酶抑制剂(alpha glycosidase inhibitor, AGI)

STOP-NIDDM 研究<sup>[24]</sup>及 MeRIA<sup>[25]</sup>发现使用阿卡波糖可降低 IGT 及 T2DM 患者的各种心血管结局事件(包括心肌梗死)。一项关于阿卡波糖的研究显示,在无心血管病史的新诊断 T2DM 患者治疗后 CVD(冠心病、卒中及外周动脉闭塞性疾病)风险下

降<sup>[26]</sup>。但这些研究存在样本量小,不是随机双盲实验等问题,证据等级有限。ACE 研究<sup>[27]</sup>提示阿卡波糖治疗对有明确 CVD 合并 IGT 患者,主要复合终点(心血管死亡、心脏停搏复苏、非致死性心梗、致死性或非致死性卒中)未达到阳性结果,但无心血管不利影响。

### 2.5 胰岛素类

ORIGIN 研究提示不论是 IGT 还是确诊的 T2DM 患者早期使用基础胰岛素(甘精胰岛素)对心血管事件无影响<sup>[28]</sup>。将德谷胰岛素与甘精胰岛素进行比较的 DEVOTE 研究<sup>[29]</sup>发现德谷胰岛素的 3P-MACE 发生率与甘精胰岛素相似。

## 3 新型降糖药物的心血管安全性与获益

除部分二肽基肽酶-4 抑制剂(dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, DPP-4i)有心力衰竭住院风险增加以外,其余新型降糖药物心血管安全性均良好。部分 SGLT2i(恩格列净、卡格列净)与 GLP-1RA(利拉鲁肽、司美格鲁肽、阿必鲁肽、度拉糖肽)具有明确心血管获益证据。

### 3.1 DPP-4i

DPP-4i 的主要 CVOT 研究[SAVOR-TIMI53(沙格列汀)、TECOS(西格列汀)、EXAMINE(阿格列汀)及 CARMELINA<sup>[30]</sup>(利格列汀)]提示该类药物的整体 3P-MACE[ $HR(95\%CI):1.00(0.89\sim 1.12)$  vs.  $0.98(0.89\sim 1.08)$  vs.  $1.08(0.88\sim 1.33)$  vs.  $1.02(0.89\sim 1.17)$ ,  $P>0.05$ ]与安慰剂相似,但在心力衰竭住院风险方面有细微差别<sup>[31]</sup>。沙格列汀增加心力衰竭住院风险[ $HR(95\%CI):1.27(1.07\sim 1.51)$ ,  $P=0.007$ ],但心力衰竭死亡风险无差异。阿格列汀治疗心力衰竭住院风险有升高趋势[ $HR(95\%CI):1.07(0.79\sim 1.46)$ ,  $P=0.657$ ],西格列汀心力衰竭住院风险与安慰剂无差异[ $HR(95\%CI):1.0(0.83\sim 1.2)$ ,  $P=0.98$ ],而利格列汀心力衰竭住院风险有降低趋势[ $HR(95\%CI):0.90(0.74\sim 1.08)$ ,  $P=0.2635$ ]。CAROLINA 研究则是首个比较常用二线疗法(利格列汀 vs. 格列美脲)的 CVOT 研究,该研究发现利格列汀与格列美脲 MACE 发生率无差异。真实世界多中心观察队列研究发现 DPP-4i 不增加心力衰竭住院风险[ $HR(95\%CI):0.86(0.62\sim 1.19)$ ,  $P>0.05$ ]<sup>[32]</sup>。维格列汀尚未在美国上市,无专门的 CVOT 关于维格列汀心血管事件的回顾性荟萃分析提示,与安慰剂比较,MACE 发生率及心力衰竭住院风险组间差异均无统计学意义<sup>[33]</sup>。

### 3.2 GLP-1RA

GLP-1RA 类药物心血管安全性良好,以天然人 GLP-1 为基础的 LEADER<sup>[34]</sup>(利拉鲁肽)、SUSTAIN-6(司美格鲁肽)、HARMONY(阿必鲁肽)、REWIND(度拉糖肽)研究发现 GLP-1RA 类药物有 MACE 风险获益,而以 exendin-4 为基础的 ELIXA(利司那肽)、EXSCEL(艾塞那肽周制剂)研究则提示

对 MACE 风险呈中性影响。目前聚乙二醇洛塞那肽尚无专门的 CVOT。

LEADER 研究<sup>[34]</sup>提示利拉鲁肽与安慰剂相比 3P-MACE 风险下降 13% [ $HR(95\%CI):0.87(0.78\sim 0.97)$ ,  $P=0.01$ ],降低心血管死亡风险 22% [ $HR(95\%CI):0.78(0.66\sim 0.93)$ ,  $P=0.007$ ],心力衰竭住院风险两组相当[ $HR(95\%CI):0.87(0.73\sim 1.05)$ ]。SUSTAIN-6 研究<sup>[35]</sup>显示使用司美格鲁肽 3P-MACE 风险下降 26% [ $HR(95\%CI):0.74(0.58\sim 0.95)$ ,  $P=0.02$ ],且不增加心力衰竭风险[ $HR(95\%CI):1.11(0.77\sim 1.61)$ ,  $P>0.05$ ]。HARMONY 研究<sup>[36]</sup>也发现使用阿必鲁肽可降低 3P-MACE 风险 22% [ $HR(95\%CI):0.78(0.68\sim 0.90)$ ,  $P=0.0006$ ];REWIND 研究<sup>[37-38]</sup>提示使用度拉糖肽降低 3P-MACE 风险 12% [ $HR(95\%CI):0.88(0.79\sim 0.99)$ ,  $P=0.026$ ],并且这种获益与患者是否确诊 CVD 无关,获益时间持续至整个试验结束。ELIXA 研究<sup>[39]</sup>提示利司那肽未降低 3P-MACE 风险[ $HR(95\%CI):1.02(0.89\sim 1.17)$ ,  $P>0.05$ ]和全因死亡风险,也不增加心力衰竭住院风险[ $HR(95\%CI):0.96(0.75\sim 1.23)$ ,  $P>0.05$ ]。EXSCEL 研究<sup>[40]</sup>提示艾塞那肽可以安全的用于 T2DM 患者,但不能提供额外的心血管保护作用[ $HR(95\%CI):0.91(0.83\sim 1.0)$ ,  $P=0.06$ ]。

### 3.3 SGLT-2i

SGLT2i 类药物的心血管安全性良好,其中 EMPA-REG 研究<sup>[41]</sup>(恩格列净)及 CANVAS 研究(卡格列净)提示 MACE 风险获益达到优效性结果;而 DECLARE 研究<sup>[42]</sup>(达格列净)及 VERTIS CV 研究(艾托格列净)则提示对 MACE 风险呈中性影响。对于心力衰竭住院风险,目前上市的 SGLT2i 均达到一致的优效性结果。

EMPA-REG 研究<sup>[41]</sup>提示合并 CVD 的 T2DM 患者使用恩格列净可降低 3P-MACE 风险 14% [ $HR(95\%CI):0.86(0.74\sim 0.99)$ ,  $P=0.04$ ],显著降低心血管死亡风险[ $HR(95\%CI):0.62(0.49\sim 0.77)$ ,  $P<0.001$ ],同时全因死亡(5.7% vs. 8.3%)、心力衰竭住院(2.7% vs. 4.1%)等风险也有不同程度降低( $P<0.05$ )。DECLARE 研究<sup>[42]</sup>发现使用达格列净与对照组相比心血管死亡或心力衰竭住院复合终点降低[ $HR(95\%CI):0.73(0.61\sim 0.88)$ ,  $P=0.04$ ],3P-MACE 有下降趋势,未达优效性结果[ $HR(95\%CI):0.93(0.84\sim 1.03)$ ,  $P>0.05$ ]。CANVAS Program<sup>[43]</sup>包括 CANVAS 和 CANVAS-R 两项研究,汇总这两项研究的实验数据发现卡格列净 MACE 风险降低 14% [ $HR(95\%CI):0.86(0.75\sim 0.97)$ ,  $P<0.001$ ],到达优效性结果,心力衰竭住院风险降低 33% [ $HR(95\%CI):0.67(0.52\sim 0.87)$ ]。2020 年评价艾托格列净心血管事件风险的 VERTIS CV 研

究<sup>[44]</sup>结果揭示,T2DM 合并 ASCVD 的患者使用艾托格列净治疗不增加 MACE 风险[ $HR(95\%CI):0.97(0.85\sim1.11),P>0.05$ ],心血管安全性良好,同时还可降低心力衰竭住院风险 30% [ $HR(95\%CI):0.7(0.54\sim0.90),P=0.006$ ]。CVD-REAL 研究<sup>[45]</sup>是一项真实世界回顾性观察研究,其中 87% 的患者无 CVD 病史,结果显示达格列净等 SGLT2i 降低心力衰竭住院率达 39%。DAISY 研究<sup>[46]</sup>发现使用达格列净在降低全因死亡率及 CVD 事件(致死性/非致死性)发生率上均比胰岛素更具优势。另一真实世界研究 OBSERVE-4D 研究<sup>[47]</sup>发现卡格列净治疗心力衰竭住院风险与其他 SGLT2i 相当。EMPRISE 真实世界研究<sup>[48]</sup>显示,与 DPP-4i 相比,使用恩格列净治疗后患者的心血管事件相对风险降低 27% [ $HR(95\%CI):0.73(0.60\sim0.88)$ ],降低心力衰竭住院风险 44% [ $HR(95\%CI):0.56(0.43\sim0.73)$ ]。

#### 4 新型降糖药物心血管获益机制及差异探讨

GLP-1RA 与 SGLT2i 在心血管保护机制方面存在差异。GLP-1RA 可改善多个心血管危险因素(调节血脂,降低血糖、血压,降低体重,改善胰岛素抵抗),直接促进心血管内皮细胞功能及非致死性梗后心肌功能的恢复,增强缺血心脏功能和左心室射血分数等<sup>[49]</sup>。GLP-1RA 的心血管保护作用主要以改善动脉粥样硬化过程、减少卒中和心梗风险为主<sup>[50]</sup>。SGLT2i 通过利尿、排钠、排糖可以降低葡萄糖毒性,减少炎症和氧化应激,改善心脏前后负荷、改善心肌代谢产物,提高心肌代谢效率、改善心肌重构和纤维化,最终改善心脏功能;同时通过恢复球管平衡改善肾功能,打破心肾病理生理的恶性循环;也可降低血压和体重等改善多重心血管危险因素<sup>[51]</sup>。SGLT2i 的心血管保护作用主要以改善容量超负荷、纠正血流动力学紊乱、减少心力衰竭风险为主<sup>[50]</sup>。

不同种类的 GLP-1RA 对心血管终点事件发生率存在差异。虽然同类药物具有相似作用机制,但不同分子结构与药代动力学特点可能会导致临床作用差异<sup>[52]</sup>。动物实验和体外实验模型证实了天然人 GLP-1 代谢片段可发挥增加心肌收缩力、增加心肌葡萄糖摄取、保留心肌舒张功能、促进动脉舒张、延缓动脉粥样硬化进展,甚至缩小梗死面积等直接心血管保护作用<sup>[53]</sup>,而 exendin-4 为基础的 GLP-1 代谢片段则没有类似作用。DPP-4i 类药物也能增加内源性 GLP-1 浓度,但其增加的浓度值 2~3 倍要远远低于外源性注射 GLP-1RA 所增加的浓度值 7~8 倍。GLP-1RA 类药物有心血管保护作用,而 DPP-4i 类药物对心血管则呈中性影响,因此有专家推测 GLP-1 浓度差异可能也是导致心血管结局出现差异的原因之一。此外,不同种类的 GLP-1RA 的 CVOT 研究在设计、入组标准、样本量、中位随访时间、试验药物的暴露时间等诸多方面均存在差异,这些因素都可能是心血管终点事

件出现差异的原因<sup>[54]</sup>。因此,还需要更多的临床实践来对试验研究的结论进行验证。

SGLT2i 类药物在心血管获益方面也存在差异,恩格列净可降低 MACE 风险、心血管死亡风险;卡格列净可降低 MACE 风险,不降低心血管死亡风险;达格列净和艾格列净均不降低 MACE 和心血管死亡风险。但此类药物均能减少心力衰竭住院风险。SGLT2i 类药物的这些 CVOT 研究入组人群之间存在异质性,心血管获益方面的结局差异是否与研究人群异质性相关目前尚无定论。不同药物之间也缺乏直接比较的随机对照试验,因此 MACE 风险及心血管死亡风险获益差异还有待进一步研究。

#### 5 展 望

这些对心血管获益提供有力证据的 CVOT 研究为 T2DM 的治疗超越血糖控制,更好地应对严重的心血管并发症提供了解决方案,特别是在合并心血管病或高危因素的患者中将发挥越来越重要的作用,T2DM 的药物治疗格局必将发生重大变革。目前多国指南均推荐在以 ASCVD 为主的 T2DM 患者中应用 GLP-1RA,以心力衰竭为主导的 T2DM 患者推荐应用 SGLT2i。期待有更多的临床研究证据能够印证 T2DM 患者的心血管结局可以通过降糖药物治疗而得到改善和获益,以及有更广阔的临床应用实践来改变目前 T2DM 诊治“三低一高”(低知晓率、低治疗率、低达标率和高患病率)的困难现状。

#### 参考文献

- [1] 廖涌. 中国糖尿病的流行病学现状及展望[J]. 重庆医科大学学报, 2015, 40(7): 1042-1045.
- [2] SHAH A D, LANGENBERG C, RAPSOMANIKI E, et al. Type 2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases: a cohort study in 19 million people[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2015, 3(2): 105-113.
- [3] BRAGG F, HOLMES M V, IONA A, et al. Association between diabetes and cause-specific mortality in rural and urban areas of China[J]. JAMA, 2017, 317(3): 280-289.
- [4] GUPTA P, WHITE W B. Cardiovascular safety of therapies for type 2 diabetes[J]. Expert Opin Drug Saf, 2017, 16(1): 13-25.
- [5] NISSEN S E, WOLSKI K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes[J]. N Engl J Med, 2007, 356(24): 2457-2471.
- [6] BUTLER J, PACKER M, GREENE S J, et al. Heart failure end points in cardiovascular outcome trials of sodium glucose cotransporter 2

- inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus; a critical evaluation of clinical and regulatory issues [J]. *Circulation*, 2019, 140 (25): 2108-2118.
- [7] DAS S R, EVERETT B M, BIRTCHER K K, et al. 2020 expert consensus decision pathway on novel therapies for cardiovascular risk reduction in patients with type 2 diabetes; a report of the American college of cardiology solution set oversight committee [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 76(9):1117-1145.
- [8] BUSE J B, WEXLER D J, TSAPAS A, et al. 2019 update to: management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American diabetes association (ADA) and the European association for the study of diabetes (EASD) [J]. *Diabetologia*, 2020, 63 (2): 221-228.
- [9] 李春霖, 纪立农, 宁光, 等. 二甲双胍临床应用专家共识(2018年版) [J]. *中国糖尿病杂志*, 2019, 27(3):161-173.
- [10] FUNG C S, WAN E Y, WONG C K, et al. Effect of metformin monotherapy on cardiovascular diseases and mortality; a retrospective cohort study on Chinese type 2 diabetes mellitus patients [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2015, 14: 137.
- [11] ROUMIE C L, CHIPMAN J, MIN J Y, et al. Association of treatment with metformin vs sulfonylurea with major adverse cardiovascular events among patients with diabetes and reduced kidney function [J]. *JAMA*, 2019, 322 (12):1167-1177.
- [12] CHARYTAN D M, SOLOMON S D, IVANOVICH P, et al. Metformin use and cardiovascular events in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2019, 21(5):1199-1208.
- [13] CROWLEY M J, DIAMANTIDIS C J, MCDUFFIE J R, et al. Clinical outcomes of metformin use in populations with chronic kidney disease, congestive heart failure, or chronic liver disease; a systematic review [J]. *Ann Intern Med*, 2017, 166(3):191-200.
- [14] HAN Y, XIE H, LIU Y, et al. Effect of metformin on all-cause and cardiovascular mortality in patients with coronary artery diseases; a systematic review and an updated meta-analysis [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2019, 18(1):96.
- [15] 张舫, 童南伟. 磺脲类药物用于 2 型糖尿病患者的心血管安全性评价 [J]. *药品评价*, 2016, 13 (5):31-36.
- [16] VACCARO O, MASULLI M, NICOLUCCI A, et al. Effects on the incidence of cardiovascular events of the addition of pioglitazone versus sulfonylureas in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (TO-SCA. IT): a randomised, multicentre trial [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2017, 5 (11): 887-897.
- [17] PATORNO E, SCHNEEWEISS S, GOPALA KRISHNAN C, et al. Using real-world data to predict findings of an ongoing phase IV cardiovascular outcome trial; cardiovascular safety of linagliptin versus glimepiride [J]. *Diabetes Care*, 2019, 42(12):2204-2210.
- [18] 高赞, 田浩明. 格列奈类药物治疗 2 型糖尿病患者的心血管安全性评价 [J]. *药品评价*, 2016, 13 (5):42-45.
- [19] 舒画, 卢艳慧. 格列奈类降糖药治疗与心血管疾病: 利与弊 [J]. *实用糖尿病杂志*, 2012, 8(4):15-16.
- [20] HSU P F, SUNG S H, CHENG H M, et al. Association of clinical symptomatic hypoglycemia with cardiovascular events and total mortality in type 2 diabetes; a nationwide population-based study [J]. *Diabetes Care*, 2013, 36 (4): 894-900.
- [21] 彭阳, 王战建. 噻唑烷二酮类药物用于 2 型糖尿病患者的心血管安全性评价 [J]. *药品评价*, 2016, 13(5):37-41.
- [22] BARI 2D Study Group, FRYE R L, AUGUST P, et al. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease [J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(24):2503-2515.
- [23] KERNAN W N, VISCOLI C M, FURIE K L, et al. Pioglitazone after ischemic stroke or transient ischemic attack [J]. *N Engl J Med*, 2016, 374(14):1321-1331.
- [24] 刘思绪, 于胜钦, 张曙影. 阿卡波糖心血管获益机制及安全性的研究进展 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2019, 27(11):102-106.
- [25] HANEFELD M, CAGATAY M, PETROWITZ SCH T, et al. Acarbose reduces the risk for myocardial infarction in type 2 diabetic patients; meta-analysis of seven long-term studies [J]. *Eur Heart J*, 2004, 25(1):10-16.
- [26] CHEN J M, CHANG C W, LIN Y C, et al.

- Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease in type 2 diabetic patients; a nationwide seven-year follow-up study[J]. *J Diabetes Res*, 2014, 2014:812628.
- [27] HOLMAN R R, COLEMAN R L, CHAN J, et al. Effects of acarbose on cardiovascular and diabetes outcomes in patients with coronary heart disease and impaired glucose tolerance (ACE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2017, 5(11):877-886.
- [28] HANEFELD M, MONNIER L, SCHNELL O, et al. Early treatment with basal insulin glargine in people with type 2 diabetes; lessons from origin and other cardiovascular trials[J]. *Diabetes Ther*, 2016, 7(2):187-201.
- [29] MARSO S P, MCGUIRE D K, ZINMAN B, et al. Efficacy and safety of degludec versus glargine in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(8):723-732.
- [30] ROSENSTOCK J, PERKOVIC V, JOHANSEN O E, et al. Effect of linagliptin vs placebo on major cardiovascular events in adults with type 2 diabetes and high cardiovascular and renal risk; the carmelina randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2019, 321(1):69-79.
- [31] SCHEEN A J. Cardiovascular effects of new oral glucose-lowering agents; DPP-4 and SGLT-2 inhibitors[J]. *Circ Res*, 2018, 122(10):1439-1459.
- [32] FILION K B, AZOULAY L, PLATT R W, et al. A multicenter observational study of incretin-based drugs and heart failure[J]. *N Engl J Med*, 2016, 374(12):1145-1154.
- [33] MCINNES G, EVANS M, DEL PRATO S, et al. Cardiovascular and heart failure safety profile of vildagliptin; a meta-analysis of 17 000 patients [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2015, 17(11):1085-1092.
- [34] MARSO S P, DANIELS G H, BROWN-FRANDSEN K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(4):311-322.
- [35] MARSO S P, HOLST A G, VILSBILL T. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(9):891-892.
- [36] HERNANDEZ A F, GREEN J B, JANMOHAMMED S, et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2018, 392(10157):1519-1529.
- [37] GERSTEIN H C, COLHOUN H M, DAGE NAIS G R, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (rewind): a double-blind, randomised placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2019, 394(10193):121-130.
- [38] BOYE K S, RIDDLE M C, GERSTEIN H C, et al. Generalizability of glucagon-like peptide-1 receptor agonist cardiovascular outcome trials to the overall type 2 diabetes population in the United States[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2019, 21(6):1299-1304.
- [39] PFEFFER M A, CLAGGETT B, DIAZ R, et al. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(23):2247-2257.
- [40] HOLMAN R R, BETHEL M A, MENTZ R J, et al. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(13):1228-1239.
- [41] ZINMAN B, LACHIN J M, INZUCCHI S E. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2016, 374(11):1094.
- [42] 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.
- [43] NEAL B, PERKOVIC V, MATTHEWS D R, et al. Rationale, design and baseline characteristics of the canagliflozin cardiovascular assessment study-renal (CANVAS-R): a randomized, placebo-controlled trial[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2017, 19(3):387-393.
- [44] COSENTINO F, CANNON C P, CHERNEY D, et al. Efficacy of ertugliflozin on heart failure-related events in patients with type 2 diabetes mellitus and established atherosclerotic cardiovascular disease; results of the vertis CV trial[J]. *Circulation*, 2020, 142(23):2205-2215.
- [45] 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.
- [46] EKSTRÖM N, SVENSSON A M, MIFTARAJ M, et al. Cardiovascular safety of glucose-lowering agents as add-on medication to metformin treatment in type 2 diabetes: report from the swedish national diabetes register[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2016, 18(10):990-998.
- [47] 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.
- [48] SCHERNTHANER G, KARASIK A, ABRAITIEN A, et al. Evidence from routine clinical practice: EMPIRE provides a new perspective on CVOTs[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2019, 18(1):115.
- [49] 陈虹, 赖文文. 胰高血糖素样肽 1 受体激动剂对肥胖与糖尿病心血管系统保护作用的研究进展[J]. *临床合理用药杂志*, 2021, 14(9):174-176.
- [50] SATTAR N, PETRIE M C, ZINMAN B, et al. Novel diabetes drugs and the cardiovascular specialist[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 69(21):2646-2656.
- [51] LIU B, WANG Y, ZHANG Y, et al. Mechanisms of protective effects of SGLT2 inhibitors in cardiovascular disease and renal dysfunction[J]. *Curr Top Med Chem*, 2019, 19(20):1818-1849.
- [52] LOVSHIN J A. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists: a class update for treating type 2 diabetes[J]. *Can J Diabetes*, 2017, 41(5):524-535.
- [53] GUGLIELMI V, SBRACCIA P. GLP-1 receptor independent pathways: emerging beneficial effects of GLP-1 breakdown products[J]. *Eat Weight Disord*, 2017, 22(2):231-240.
- [54] 朱玉琴, 郭凯. 胰高血糖素样肽-1 受体激动剂的心血管获益研究进展[J]. *实用临床医药杂志*, 2021, 25(3):107-110.

(收稿日期:2021-05-21 修回日期:2021-09-08)

(上接第 340 页)

- [48] SELITRENNIK M, LEV S. Pyk2 integrates growth factor and cytokine receptors signaling and potentiates breast cancer invasion via a positive feedback loop[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(26):22214-22226.
- [49] GENNA A, LAPETINA S, LUKIC N, et al. Pyk2 and FAK differentially regulate invadopodia formation and function in breast cancer cells[J]. *J Cell Biol*, 2018, 217(1):375-395.
- [50] HSIAO Y, HUANG Y, HUNG C, et al. Pyk2 via S6K1 regulates the function of androgen receptors and the growth of prostate cancer cells[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2016, 23(8):651-663.
- [51] ZHANG S, QIU X, GU Y, et al. Up-regulation of proline-rich tyrosine kinase 2 in non-small cell lung cancer[J]. *Lung Cancer*, 2008, 62(3):295-301.
- [52] 李玲玲, 王升志, 刘旭阳, 等. 富含脯氨酸的酪氨酸激酶 2 和磷酸化的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶在舌鳞状细胞癌组织中的表达及临床意义[J]. *华西口腔医学杂志*, 2018, 36(1):29-32.
- [53] CHEN J, WANG Y, ZHANG W, et al. Membranous NOX5-derived ROS oxidizes and activates local Src to promote malignancy of tumor cells[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1):139.
- [54] 郭宏杰, 汪欣, 刘玉村, 等. Pyk2 在胃癌组织中的表达及其意义[J]. *北京大学学报(医学版)*, 2005, 37(3):261-264.
- [55] 武颖超, 郭宏杰, 汪欣, 等. 蛋白酪氨酸激酶 Pyk2 在胃癌中的表达及作用机制[J]. *中华实验外科杂志*, 2008, 25(4):425-427.

(收稿日期:2021-04-25 修回日期:2021-09-11)