

· 综述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.19.031

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220626.2024.004.html\(2022-06-27\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220626.2024.004.html(2022-06-27))

降糖药对心血管结局影响的研究进展*

徐晓宇^{1,2},汪子康¹,王森²,戴敏²综述,李延萍^{1,2},曹文富^{1△}审校

(1.重庆医科大学中医药学院 400016;2.重庆市中医院风湿科 400021)

[摘要] 心血管并发症是 2 型糖尿病(T2DM)患者最主要的致死原因,双胍类、磺酰脲类、噻唑烷二酮等传统降糖药物是目前普遍使用的治疗药物,但一直缺乏对心血管结局影响的有效评估。近年来临床研究发现,各类新型降糖药如二肽基肽酶 4 抑制剂、钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂、胰高血糖素样肽 1 受体激动剂等,在 T2DM 患者中具有潜在心血管保护作用,且被多项指南推荐使用。本文从 T2DM 患者心血管结局角度对降糖药物的治疗进展进行综述,以优化临床医生对 T2DM 患者的个体化治疗决策。

[关键词] 糖尿病;降血糖药;心血管疾病;综述

[中图分类号] R977.15

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2022)19-3393-06

Research progress on the impact of hypoglycemic medications on cardiovascular outcomes*

XU Xiaoyu^{1,2},WANG Zikang¹,WANG Miao²,DAI Min²,LI Yanping^{1,2},CAO Wenfu^{1△}

(1. College of Traditional Chinese Medicine, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China; 2. Department of Rheumatology, Chongqing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Chongqing 400021, China)

[Abstract] Cardiovascular problems are the leading cause of mortality in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). Traditional hypoglycemic drugs such as biguanides, sulfonylureas, and thiazolidinediones are currently widely used, but there is a lack of evaluation of their impact on cardiovascular outcomes. Novel hypoglycemic agents, such as dipeptidyl peptidase 4 inhibitors, sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors, and glucagon-like peptide 1 receptor agonists, have been found to have good cardiovascular protective effects in patients with T2DM, according to recent studies, and have been recommended by several guidelines. This article reviewed the progress of hypoglycemic drug therapy from the perspective of cardiovascular outcomes in the treatment of patients with T2DM, in order to optimize clinicians' individualized treatment decisions for patients with T2DM.

[Key words] diabetes mellitus; antihyperglycemics; cardiovascular disease; review

2 型糖尿病(type 2 diabetes, T2DM)患者发生动脉粥样硬化性心血管疾病(atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)的风险是健康人群的 2~4 倍。高浓度血糖状态可激活多个内皮功能障碍相关信号通路,从而导致动脉粥样硬化的发生、发展。心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)也是威胁糖尿病患者生命最严重的并发症之一^[1]。不同于以往以强化控糖为治疗原则,近年来糖尿病治疗逐渐转变为以

综合管理其并发症为主要目标^[2]。21 世纪以来,各种降糖药物相继问世,特别是新型降糖药在临床试验中显示出降糖作用之外的心血管保护作用,并被相关指南推荐^[3]。为优化临床医生对 T2DM 患者的个体化治疗决策,本文结合最新的临床证据,分析论述了传统降糖药物和新型降糖药物对 T2DM 患者心血管的影响。

1 传统降糖药

1.1 胰岛素增敏剂

* 基金项目:国家自然科学基金青年科学基金项目(82104848);重庆市自然科学基金项目(cstc2020jcyj-msxmX0404);成都中医药大学 2020 年度“杏林学者”医院专项(YYZX2020056);重庆市名老中医专家传承工作室建设项目(渝中医[2020]20 号);重庆市中医院名老中医专家传承工作室(cqzYYmzYgzs-001)。作者简介:徐晓宇(1997—),在读硕士研究生,主要从事内分泌代谢疾病的研究。△ 通信作者, E-mail: 1176343020@qq.com。

1.1.1 双胍类

二甲双胍因具有多重降糖机制和强效降糖作用,一直为治疗 T2DM 的首选药物之一。目前最全面的关于二甲双胍对心血管结局影响的研究是 UKPDS-3^[4] 试验,该试验显示与常规饮食组相比,二甲双胍组中超重/肥胖患者的心肌梗死、卒中、心血管死亡风险均降低,其中心血管死亡风险降低 50%。二甲双胍用于合并急性心力衰竭的 T2DM 患者具有良好的安全性,并且可能与较低的全因死亡率相关^[5]。此外,相较于磺酰脲类药物(Sulfonylurea, SU),二甲双胍可降低心力衰竭发生率和心血管死亡风险^[6]。但最近的一项 meta 分析表明,对于二甲双胍是否能降低 CVD 的风险仍存在一定程度的不确定性^[7],这可能与该 meta 分析纳入研究较少有关。总的来说,对于合并 CVD 的 T2DM 患者使用二甲双胍安全有效,但其保护心血管的具体机制尚不清楚,仍需进一步研究。

1.1.2 噻唑烷二酮类(Thiazolidinediones, TZDs)

TZDs 是过氧化物酶体增植物激活受体(peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR)的激动剂,值得注意的是,PPAR 可减少脂肪沉积而浸润管壁,可能与其调控巨噬细胞的多个效应基因作用有关。吡格列酮是同类药物中应用最广泛的一类,并已被证明具有直接的抗动脉粥样硬化作用。一项为期约 34 个月名为 PRO active 的随机对照试验(RCT)提示,吡格列酮降低了高风险 T2DM 患者在大血管事件中的全因死亡率、中风及非致命性心肌梗死等复合终点事件的发生率,除二甲双胍外,吡格列酮在安全性和患者耐受性方面都是较好的选择^[8]。但也有研究者发现,TZDs 如吡格列酮可诱导液体潴留、水肿,加重 T2DM 患者心力衰竭程度。总的来说,目前关于 TZDs 药物的 CVD 事件研究结论存在差异,心血管安全性及获益尚存争议。

1.2 胰岛素促泌剂

1.2.1 SU

SU 通过阻断胰岛 β 细胞中的三磷酸腺苷敏感的钾离子通道(K_{ATP} 通道)来刺激胰岛素分泌。同时, K_{ATP} 通道也广泛存在于心血管系统中,且在心脏保护机制缺血预处理中起关键作用,但当 SU 阻断了心肌和血管平滑肌细胞中 K_{ATP} 通道的开放,就会影响心肌功能和心血管系统。然而,在 UKPDS 和 ADVANCE 试验中,并没有证据表明 SU 对心血管系统有直接的负面影响^[9-10]。多项研究结果显示,接受 SU 治疗的患者更易患 CVD,并且因发生心力衰竭的住院率明显升高^[11],但这一结果并不是对所有 SU 都一致。另一方面,TOSCA 试验结果显示,与其他治疗相

比,格列美脲、格列齐特等药物的 CVD 事件发生率并未升高^[12]。总的来说,SU 对心血管结局并无负面影响,但亦无明显获益^[13]。

1.2.2 非磺脲类(格列奈类)

格列奈类药物同样可能会干扰缺血预处理^[14],尽管在 NAVIGATOR 试验中,随机分配到那格列奈的患者中没有观察到过多的 CVD 事件发生^[15],但在缺血期间,瑞格列奈可能对心血管系统直接有害,且心血管的不良后果主要与其易导致的低血糖有关。

1.3 α -糖苷酶抑制剂

阿卡波糖主要通过 α -糖苷酶的竞争性抑制来干扰肠道对低聚糖的水解^[16],其可通过降低餐后葡萄糖峰值以明显减少心血管事件(如心肌梗死)的发生。由美国医学协会主导的 STOP-NIDDM 试验结果显示,与安慰剂组相比,每天服用 300 mg 阿卡波糖时,主要心血管不良事件(MACE)减少 50%,高血压新发病例减少 34%^[17]。另有 meta 分析也得出相类似的结果^[18],但较新的队列研究却不支持阿卡波糖对心血管有明显益处^[19]。一项名为 ACE 的研究显示,在由中国 176 家医院门诊收治的糖耐量受损和 CVD 患者参与的相关临床试验中,阿卡波糖组与安慰剂组的 MACE 发生率无明显差异^[20]。

2 新型降糖药

2.1 二肽基肽酶 4 抑制剂(dipeptidyl peptidase 4 inhibitor, DPP-4i)

研究表明,DPP-4i 可增加循环内皮祖细胞水平,并通过降低高敏 C 反应蛋白水平和调节单核-巨噬细胞极化向抗炎表型发挥抗炎作用^[21],从而改善内皮功能障碍。然而,关于 DPP-4i 的 4 个试验(SAVO-TIMI 53 评估沙格列汀、EXAMINE 评估阿格列汀、TECOS 评估西格列汀^[22]和 CARMELINA 评估利那格列汀^[23])显示,其并没有明显降低 T2DM 患者的心力衰竭发生风险。总的来说,这些心血管结局研究试验均证实了 DPP-4i 的心血管安全性,但其对心血管事件的影响是中性的。

2.2 胰高血糖素样肽-1 受体激动剂(GLP-1RAs)

GLP-1RAs 主要通过增强葡萄糖依赖的胰岛素分泌和抑制胰高血糖素分泌改善高血糖状态^[24]。除降糖外,这些药物对 CVD 的几个危险因素产生明显影响,如控制血压和血脂、减轻体重、抑制胃排空、增加饱腹感及减少食物摄入量等^[25]。此外,研究表明 GLP-1RAs 可能通过直接作用于心肌和血管而降低 CVD 发生风险^[26]。目前有 6 项关于 GLP-1RAs 对心血管事件影响的研究,其中 LEADER 试验评价了利拉鲁肽对既往有 CVD 病史的 T2DM 患者 CVD 事件

的影响,结果显示利拉鲁肽明显降低了心血管死亡、非致死性心肌梗死、非致死性脑卒中(3P-MACE)的发生[$HR=0.87,95\%CI(0.78,0.97),P<0.001$]^[27],可能与利拉鲁肽能延缓早期动脉粥样硬化进展的潜在作用有关^[28]。此外,在一项对 T2DM 患者进行的前瞻性研究中,结果表明受试者的颈动脉内膜-中膜厚度(carotid intima-media thickness,CIMT)减小^[29]。进一步研究表明,利拉鲁肽也减小了代谢综合征患者的 CIMT,并使研究期间代谢综合征患病率在这些受试者中降低约 26%($P<0.0001$)^[30]。同时,司美格鲁泰在 SUSTAIN-6 试验中表现出心血管获益,其中非致死性中风发生率较安慰剂组降低 0.41[$HR=0.61,95\%CI(0.38,0.99),P<0.001$]^[31]。另一种长效 GLP-1RAs 是阿必鲁肽,HARMONY 1-8 试验对来自多国的 4 838 例 T2DM 患者进行了阿必鲁肽治疗,该研究结果表明,阿必鲁肽组 T2DM 患者发生致死性或非致死性心肌梗死的概率降低 0.25[$HR=0.78,95\%CI(0.68,0.90),P<0.001$]^[32]。REWIND 试验则评估了度拉糖肽对 T2DM 患者 MACE 的影响,结果显示安慰剂组 3P-MACE 发生率为 1.18%,而度拉糖肽组仅为 0.67%^[33]。值得注意的是,同安慰剂组相比,度拉糖肽组发生非致死性心肌梗死的相对风险明显降低($P=0.014$)。虽然有研究显示艾塞那肽可改善内皮功能障碍^[34],但在 EXSCEL 试验评价艾塞那肽对 5 000 多例慢性肾功能不全 T2DM 患者的心血管结局中,尚未有明确证据证明艾塞那肽对心血管获益^[35]。ELIXA 试验中使用利司那肽治疗 6 068 例 T2DM 合并急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome,ACS)患者,经过平均约 25 个月的随访期后,利司那肽组在复合主要结局方面显示出安全性,但并不优于安慰剂^[36]。总的来说,GLP-1RAs 有利于心血管保护,但同类别不同药物差异较明显,仍需要进一步研究。

2.3 钠-葡萄糖协同转运蛋白抑制剂(sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor,SGLT-2i)

SGLT-2i 主要通过阻断钠-葡萄糖协同转运蛋白(SGLT-2)对葡萄糖的转运和重吸收,促进尿糖排泄,从而达到降糖目的^[37]。研究显示,SGLT-2i 可使血压降低约 5 mm Hg,并增加尿量 100~400 mL^[38]。同时,因其具有渗透性利尿和热量消耗(200~300 kcal/d)作用,会导致体重下降及血容量降低,这有助于减轻心脏的前负荷和后负荷。目前关于 SGLT-2i 的心血管获益主要有 5 项大型试验研究,部分试验仍在进行中,这些试验纳入 10 142~40 908 例患者不等。EMPA-REG 试验研究纳入了约 7 000 例已确诊

糖尿病或 CVD 患者,结果显示虽然恩格列净对 T2DM 患者心肌梗死、缺血性中风发生率的影响较安慰剂或对照无明显差异,但其心血管原因死亡率(主要终点事件)降低 38%、因心力衰竭住院风险降低 34%,此外,该试验还指出恩格列净可能与生殖器感染密切相关。CANVAS 试验不仅指出卡格列净可降低 3P-MACE 的发生风险[$HR=0.80,95\%CI(0.67,0.95),P=0.01$],如非致死性心肌梗死、非致死性中风等,因心力衰竭住院率亦降低 23%,并且既往无 CVD 相关病史的糖尿病患者也会从中获益,但截肢风险增加^[39]。包括多个国家(主要为北欧国家,如丹麦、挪威等)样本的研究结果显示,与其他口服降糖药物相比,长期使用 SGLT-2i 与降低心血管死亡风险[$HR=0.53,95\%CI(0.40,0.71)$]、重大心血管不良事件[$HR=0.78,95\%CI(0.69,0.87)$]和心力衰竭住院事件[$HR=0.70,95\%CI(0.61,0.81)$]发生率有关,而对非致死性心肌梗死、非致死性卒中或心房颤动等没有明显差异,且与 DPP-4i 相比,达格列净可轻度降低患者全因死亡率和 CVD 事件风险,并与全因死亡率、MACE 发生率、因心力衰竭住院率更低相关^[40]。DECLARE TIMI-58 是一项基于 17 160 例糖尿病患者,平均随访 4.2 年的大型试验,结果显示达格列净减少了 T2DM 患者因心血管死亡或心力衰竭住院的复合终点发生率($P=0.005$),特别是在有心肌梗死病史的 3 584 例患者中,达格列净分别降低了 16%的 MACE 相对风险和 2.6%的绝对风险,而对未发生心肌梗死的患者则没有明显影响^[41]。此外,一些试验除了评估卡格列净对 T2DM 患者的肾脏结局影响之外,还将对心血管转归的影响作为次要终点,如 CREDENCE 试验主要评估卡格列净对 ASCVD 高风险患者的心肾保护作用,结果显示 SGLT-2i 可不同程度地使心血管获益^[42]。可见 SGLT-2i 对心血管系统具有明确的保护作用,尤其探索其在 ASCVD 早期的应用是有价值的,未来的研究应致力于证实 SGLT-2i 在既往心肌梗死患者中所观察到的临床益处。

一系列临床试验已显示不同新型降糖药物对心血管结局的影响在同类药物之间、不同类型药物之间均存在差异。对大多数糖尿病患者而言,虽然目前 DPP-4i 对心血管事件并无明显获益,但事实上 DPP-4i 仍为相对安全有效的选择。其中利格列汀^[23]对心血管事件影响最小,而沙格列汀和阿格列汀都可能与增加的心力衰竭风险有关。GLP-1RAs 对心血管获益更为明显,且在降低心肌梗死和卒中发生率方面表现突出。其中利拉鲁肽、司美格鲁泰、阿必鲁肽和度拉糖肽在降低 3P-MACE 方面优势显著,而艾塞那肽

和利司那肽相对于安慰剂未见明显优势。因心力衰竭比心肌梗死更易使糖尿病病情恶化,故心力衰竭风险是目前 T2DM 患者的大脑皮质静脉血栓(CVOT)试验最关注的终点事件之一。多项 RCT 均证实 SGLT-2i 不仅可降低 3P-MACE 发生率,同时在降低心力衰竭风险方面效果显著。其中恩格列净和卡格列净均与心力衰竭相关住院和死亡减少明显相关。值得注意的是,在上述有关 CVD 结局事件的研究中,恩格列净、卡格列净、利拉鲁肽和司美格鲁泰减少的 CVD 事件和死亡的对象人群基础条件相近。

3 小 结

T2DM 患者最常死于 CVD。相关指南也提出,T2DM 患者的治疗目标应以积极预防或延缓其心血管并发症为主。考虑到疗效与安全因素,传统降糖药物仍是治疗 T2DM 的主要手段,其中二甲双胍为 T2DM 治疗优先考虑的降糖药物。二线药物则根据临床实际情况选择,TZD、SU 由于心血管获益性尚未明确,在 T2DM 合并心血管危险因素的患者中使用频率并不高。近年来越来越多研究显示,新型降糖药如 GLP-1、SGLT-2i 具有显著的心血管保护作用。

生活方式的改善,血压、血脂、血糖的控制达标等综合管理仍是 T2DM 治疗的基础。目前药物治疗已经进入一个新纪元,不再只是评估血糖水平,而更强调对患者的个性化管理,减少糖尿病血管并发症的发生。随着对 T2DM 发病机制更全面的了解,也更明确降糖药物的疗效和安全性,甚至作用于新靶点相关药物的研发亦为 T2DM 治疗提供了更多新选择。临床医生应全面了解各类降糖药物的药理作用,并关注其对心血管的潜在影响,权衡利弊,谨慎选择,为患者制订最佳方案。

参考文献

- [1] Emerging Risk Factors Collaboration, DI ANG ELANTONIO E, KAPTOGE S, et al. Association of cardiometabolic multimorbidity with mortality[J]. *JAMA*, 2015, 314(1): 52-60.
- [2] GARCÍA-CARRO C, VERGARA A, AGRAZ I, et al. The new era for reno-cardiovascular treatment in type 2 diabetes[J]. *J Clin Med*, 2019, 8(6): 864.
- [3] DAVIES M J, D'ALESSIO D A, FRADKIN J, et al. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) [J]. *Diabetologia*, 2018, 61: 2461-2498.
- [4] TRIGGLE C R, DING H. Metformin is not just an antihyperglycaemic drug but also has protective effects on the vascular endothelium[J]. *Acta Physiol (Oxf)*, 2017, 219(1): 138-151.
- [5] FÁCILA L, FABREGAT-ANDRÉS Ó, BERTO MEU V, et al. Metformin and risk of long-term mortality following an admission for acute heart failure [J]. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 2017, 18(2): 69-73.
- [6] ROUMIE C L, MIN J Y, D'AGOSTINO MCG OWAN L, et al. Comparative safety of sulfonylurea and metformin monotherapy on the risk of heart failure: a cohort study[J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(4): e005379.
- [7] GRIFFIN S J, LEAVER J K, IRVING G J. Impact of metformin on cardiovascular disease: a meta-analysis of randomised trials among people with type 2 diabetes[J]. *Diabetologia*, 2017, 60(9): 1620-1629.
- [8] YOUNG L H, VISCOLI C M, CURTIS J P, et al. Cardiac outcomes after ischemic stroke or transient ischemic attack: effects of pioglitazone in patients with insulin resistance without diabetes mellitus [J]. *Circulation*, 2017, 135(20): 1882-1893.
- [9] HOLMAN R R, PAUL S K, BETHEL M A, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(15): 1577-1589.
- [10] Advance Collaborative Group, PATEL A, MAC MAHON S, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(24): 2560-2572.
- [11] PHUNG O J, SCHWARTZMAN E, ALLEN R W, et al. Sulphonylureas and risk of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis [J]. *Diabet Med*, 2013, 30(10): 1160-1171.
- [12] FADINI G P, AVOGARO A, DEGLI ESPOSTI L, et al. Risk of hospitalization for heart failure in patients with type 2 diabetes newly treated with DPP-4 inhibitors or other oral glucose-lowering medications: a retrospective registry study on 127,555 patients from the Nationwide

- OsMed Health-DB Database[J]. *Eur Heart J*, 2015,36(36):2454-2462.
- [13] 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 (TOSCA.IT): a randomised, multicentre trial[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2017, 5(11): 887-897.
- [14] RAHMI R M, UCHIDA A H, REZENDE P C, et al. Effect of hypoglycemic agents on ischemic preconditioning in patients with type 2 diabetes and symptomatic coronary artery disease[J]. *Diabetes Care*, 2013, 36(6): 1654-1659.
- [15] Navigator Study Group, HOLMAN R R, HAF FNER S M, et al. Effect of nateglinide on the incidence of diabetes and cardiovascular events [J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(16): 1463-1476.
- [16] AVOGARO A, FADINI G P. The effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibition on microvascular diabetes complications[J]. *Diabetes Care*, 2014, 37(10): 2884-2894.
- [17] CHIASSON J L, JOSSE R G, GOMIS R, et al. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial[J]. *JAMA*, 2003, 290(4): 486-494.
- [18] HANEFELD M, CAGATAY M, PETROWIT 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.
- [19] CHANG C H, CHANG Y C, LIN J W, et al. Cardiovascular risk associated with acarbose versus metformin as the first-line treatment in patients with type 2 diabetes: a nationwide cohort study[J]. *J Clin Endocr Metab*, 2015, 100(3): 1121-1129.
- [20] HOLMAN R R, COLEMAN R L, CHAN J C N, 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.
- [21] FADINI G P, BONORA B M, CAPPELLARI R, et al. Acute effects of linagliptin on progenitor cells, monocyte phenotypes, and soluble mediators in type 2 diabetes[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101(2): 748-756.
- [22] GREEN J B, BETHEL M A, ARMSTRONG P W, et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(3): 232-242.
- [23] 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.
- [24] ZACCARDI F, HTIKE Z Z, WEBB D R, et al. Benefits and harms of once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonist treatments: a systematic review and network meta-analysis [J]. *Ann Intern Med*, 2016, 164(2): 102-113.
- [25] KANT R, MUNIR K M, KAUR A, et al. Prevention of macrovascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus: review of cardiovascular safety and efficacy of newer diabetes medications[J]. *World J Diabetes*, 2019, 10(6): 324-332.
- [26] LI J, ZHENG J, WANG S, et al. Cardiovascular benefits of native GLP-1 and its metabolites: an indicator for GLP-1-therapy strategies [J]. *Front Physiol*, 2017, 8: 15.
- [27] 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.
- [28] RIZZO M, NIKOLIC D, PATTI A M, et al. GLP-1 receptor agonists and reduction of cardiometabolic risk: potential underlying mechanisms[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2018, 1864(9 Pt B): 2814-2821.
- [29] RIZZO M, CHANDALIA M, PATTI A M, et al. Liraglutide decreases carotid intima-media thickness in patients with type 2 diabetes: 8-month prospective pilot study[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2014, 13: 49.

- [30] RIZZO M, RIZVI A A, PATTI A M, et al. Liraglutide improves metabolic parameters and carotid intima-media thickness in diabetic patients with the metabolic syndrome: an 18-month prospective study[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2016, 15(1):162.
- [31] MARSO S P, BAIN S C, CONSOLI A A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(19):1834-1844.
- [32] 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.
- [33] 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.
- [34] KOSKA J, SCHWARTZ E A, MULLIN M P, et al. Improvement of postprandial endothelial function after a single dose of exenatide in individuals with impaired glucose tolerance and recent-onset type 2 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2010, 33(5):1028-1030.
- [35] 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.
- [36] 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.
- [37] ZHANG X L, ZHU Q Q, CHEN Y H, et al. Cardiovascular safety, long-term noncardiovascular safety, and efficacy of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus: a systemic review and meta-analysis with trial sequential analysis[J]. *J Am Heart Assoc*, 2018, 7(2):e007165.
- [38] PACKER M, ANKER S D, BUTLER J, et al. Effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for the treatment of patients with heart failure: proposal of a novel mechanism of action[J]. *JAMA Cardiol*, 2017, 2(9):1025-1029.
- [39] NEAL B, PERKOVIC V, MATTHEWS D R. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(21):2099.
- [40] BIRKELAND K I, JØRGENSEN M E, CARSTENSEN B, et al. Cardiovascular mortality and morbidity in patients with type 2 diabetes following initiation of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs (CVD-REAL Nordic): a multinational observational analysis[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2017, 5(9):709-717.
- [41] 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.
- [42] JARDINE M J, MAHAFFEY K W, NEAL B, et al. The Canagliflozin and Renal Endpoints in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation (CREDENCE) study rationale, design, and baseline characteristics [J]. *Am J Nephrol*, 2017, 46(6):462-472.

(收稿日期:2021-12-18 修回日期:2022-05-02)