

· 综述 ·

SGLT-2抑制剂改善糖尿病患者心血管疾病预后的研究进展

魏 晗,辛小军,王 曼,肖平喜*

南京医科大学附属逸夫医院心血管内科,江苏 南京 211100

[摘要] 糖尿病是一种慢性代谢性疾病,具有较高的心血管疾病风险。钠-葡萄糖共转运蛋白2(sodium glucose transporter 2 inhibitor, SGLT-2)抑制剂是一类新型降糖药物,它可以抑制肾脏近端小管对葡萄糖的吸收,降低血糖。SGLT-2抑制剂不仅可以降低糖化血红蛋白,对血压、血脂、体重、尿酸均有良好的改善。更重要的是,大量临床试验已经证明了SGLT-2抑制剂对糖尿病患者的心脏保护作用。其主要机制是影响心脏重构,降低心室负荷,改善心肌细胞代谢,改变脂肪因子的产生,文章就SGLT-2抑制剂改善糖尿病患者心血管疾病预后作一综述。

[关键词] 钠-葡萄糖共转运蛋白2抑制剂;糖尿病;心血管疾病

[中图分类号] R587.1

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2020)05-773-06

doi:10.7655/NYDXBNS20200530

Progress of SGLT-2 inhibitors in improving the prognosis of cardiovascular diseases in patients with diabetes mellitus

WEI Han, XIN Xiaojun, WANG Man, XIAO Pingxi*

Department of Cardiology, the Affiliated Sir Run Run Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 211100, China

[Abstract] Diabetes mellitus is a chronic metabolic disease associated with high cardiovascular risk. Sodium glucose transporter 2 inhibitors (SGLT2i) are a new type of hypoglycemic drugs that can inhibit the absorption of glucose from the proximal tubule of the kidney, and then decrease blood sugar. SGLT2i can reduce HbA1c and have good effects on blood pressure, blood lipid, body weight and uric acid. Importantly, numerous clinical trials have demonstrated the cardioprotective effect of SGLT2i in patients with diabetes. The main mechanism is to affect cardiac remodeling, reduce ventricular load, improve cardiomyocyte metabolism and change adipokine production. This article reviews the effect of SGLT2i on the prognosis of cardiovascular disease in patients with diabetes mellitus.

[Key words] sodium glucose transporter 2 inhibitors; diabetes mellitus; cardiovascular disease

[J Nanjing Med Univ, 2020, 40(05):773-778]

1 前言

糖尿病是一种以慢性高血糖为特征的常见代谢性疾病,全球约有10%的人口受其影响,其患病率预计在未来几年将会增加。糖尿病人群发病和死亡的主要原因仍然是心血管疾病,据估计,与非糖尿病患者相比,糖尿病患者心血管疾病的发生率

要高2~4倍^[1-2]。

传统的降血糖药物,如双胍类、噻唑烷二酮类、磺脲类、格列奈类、二肽基肽酶4抑制剂等,已经被证明与减少微血管并发症有关,但还没有证据证明对大血管有影响^[3-5]。另一方面,最新的两类降糖药,胰高血糖素肽-1受体激动剂和钠-葡萄糖共转运蛋白2(sodium glucose transporter 2 inhibitor, SGLT-2)抑制剂已显示出心脏保护作用和对心血管结局的改善^[5]。美国糖尿病协会最新的高血糖管理指南推荐了一种个性化的方法:二甲双胍是2型糖尿病患者的首选治疗方案,但心血管疾病和慢性肾脏疾

[基金项目] 南京医科大学科技发展基金重点项目(2016NJMUZD037)

*通信作者(Corresponding author),E-mail:455210613@qq.com

病是影响二甲双胍基础上第2种药物选择的主要合并症^[6]。

SGLT-2抑制剂通过增加尿糖的排泄达到降低血糖的目的。SGLT-2抑制剂并不是一种新药,早在130年前就由比利时和法国科学家发现^[7]。目前,美国食品药品监督管理局和欧洲药物管理局批准了4种口服药物治疗2型糖尿病:达格列净(dapagliflozin)、卡格列净(canagliflozin)、恩格列净(empagliflozin)和埃格列净(ertugliflozin)。

2 SGLT-2抑制剂的降糖机制

在正常情况下,所有经过过滤的葡萄糖都要在肾小管中重吸收,因此尿液中不存在葡萄糖^[8]。葡萄糖要通过细胞膜的脂质双分子层结构,必须借助于细胞膜上的葡萄糖转运蛋白,其中一种葡萄糖转运蛋白就是钠-葡萄糖协同转运蛋白(sodium glucose transporter, SGLT)^[9-10]。SGLT-1主要位于小肠黏膜刷状缘及肾脏近曲小管S3段,但也存在于心脏,表达调控心脏的葡萄糖转运^[11]。SGLT-1是一种高亲和力、低转运能力的转运体,因此在肾葡萄糖再吸收过程中其作用仅占一小部分;相比之下,SGLT-2是一种低亲和力、高转运能力的转运体,位于肾脏近曲小管S1段。肾小球滤过液中的葡萄糖90%被SGLT-2吸收,10%由SGLT-1吸收^[9-10]。SGLT-2抑制剂通过抑制SGLT-2对葡萄糖的重吸收而起到增加尿糖、降低血糖的作用^[12]。与其他口服降糖药不同,SGLT-2抑制剂的疗效不依赖于胰岛素分泌和作用,只依赖于血糖水平和肾小球滤过率^[13]。

3 对心血管的影响

3.1 心血管临床试验

美国食品药品监督管理局和欧洲药物管理局分别在2008年和2012年对所有的新型降糖药物进行了心血管安全试验。这些研究没有评估血糖控制的有效性,而是评估新药物对心血管结局的非劣效性,血糖控制优势是次要终点。总的来说,这些试验纳入高心血管风险的受试者,以便在短时间内收集足够数量的心血管事件^[5]。

恩格列净对2型糖尿病患者的心血管安全性试验(EMPA-REG OUTCOME)^[14]中,7 020例患有2型糖尿病合并冠状动脉、外周或脑血管疾病的患者随机接受两种不同剂量的恩格列净(10、25 mg/d)或安慰剂,平均观察时间为3.1年。所有参与者均接受整体心血管保护治疗,并接受降脂药物、抗血小板和

肾素-血管紧张素-醛固酮系统抑制剂治疗。与安慰剂组相比,恩格列净组的主要心血管不良事件(包括心血管死亡、非致死性心肌梗死、非致死性卒中)发生率更低,为14%。在次要终点方面(即主要结果与不稳定型心绞痛住院治疗的综合结果),与安慰剂组相比,恩格列净组心血管死亡率减少38%,任何原因死亡率减少32%,心衰住院率减少35%,而对心肌缺血和卒中事件没有显著效果。

卡格列净的心血管评估研究(CANVAS)^[15]包括两个亚组研究,CANVAS和CANVAS-Renal,前者评估卡格列净对心血管的安全性,后者研究卡格列净对蛋白尿水平的影响。研究两种不同剂量(100、300 mg)与安慰剂相比在心血管疾病的效果,本研究共招募了10 142例2型糖尿病患者,其中包括已确诊的心血管疾病或具有多种心血管危险因素的患者。平均随访时间为3.6年。参与者在服用他汀类药物、抗血小板药物和肾素-血管紧张素-醛固酮系统抑制剂的常规心血管保护方案下接受良好的治疗。在接受卡格列净治疗后,主要心血管不良事件发生率下降了14%,降低了心衰住院的发生率,但对全因死亡率和心血管死亡率无显著影响。

此外,达格列净对心血管效果的试验(DECLARE-TIMI 58)^[16]也发表了结果,总共17 160例患有2型糖尿病合并已确诊的动脉粥样硬化性疾病或合并动脉粥样硬化性疾病的多种危险因素的患者被随机分为两组,一组接受达格列净10 mg,另一组接受安慰剂,中位时间为4.2年。采用达格列净治疗后,心血管死亡率或心衰住院率的综合结果降低了17%,而对主要心血管不良事件无明显效果。在次要终点方面,达格列净降低了24%的综合肾脏结局(包括eGFR下降40%,需要肾替代治疗,或出现肾源性死亡),但对任何原因死亡均无影响。

埃格列净疗效和安全性心血管结局试验(VERTIS-CV)^[17]正在进行评估埃格列净对心血管和肾脏结局的长期影响。本研究共招募了8 238例2型糖尿病合并心血管疾病患者。主要目的是证明埃格列净与安慰剂相比,主要心血管不良事件的发生在时间上没有劣效性,次要目的是为证明与安慰剂相比在以下事件上的优越性,心血管死亡或心衰住院和肾死亡、透析/移植或血清肌酐较基线增加1倍。

3.2 对心血管预后因素的影响

血糖控制:控制血糖通常监测糖化血红蛋白(HbA1c)水平,以及空腹血糖和餐后血糖水平。在2014年发表的一项荟萃分析中,纳入标准为平均年

龄较轻、糖尿病持续时间较短,体重指数、HbA1c和空腹血糖基线水平较高的患者,在使用SGLT-2抑制剂24周后HbA1c的降低幅度更大^[18]。根据最近的临床试验,与安慰剂组相比,HbA1c的降低在大约6个月时达到最高值,并维持到1年^[18]。对1450例患者进行的随机双盲研究中,在104周内,服用卡格列净100 mg组的HbA1c降低0.65%,卡格列净300 mg组HbA1c降低0.74%,6或8 mg格列美脲组HbA1c降低0.55%^[19]。此外,当添加其他抗高血糖药物(口服药物和胰岛素),SGLT-2抑制剂在血糖控制方面显示出额外的优势。已经服用二甲双胍和磺酰脲类药物的患者服用达格列净后,在24周时可使HbA1c降低0.86%,安慰剂组的HbA1c仅下降0.17%^[20]。

降血压:众所周知,动脉血压的降低与糖尿病患者心血管发病率和病死率的降低有关^[21]。患者使用SGLT-2抑制剂后都发现血压显著下降,收缩压的下降幅度大于舒张压^[22]。SGLT-2抑制剂使收缩压降低2.46 mmHg,舒张压降低1.46 mmHg,同时也使24 h动态收缩压和舒张压分别降低3.76 mmHg和1.83 mmHg^[23-24]。此外,在特定人群中使用SGLT-2抑制剂还可以降低24 h血压,如夜间高血压、糖尿病和高盐敏感性人群,有助于降低心力衰竭的风险和心血管病死率^[25]。且恩格列净可降低血压而不增加心率^[14]。血压的下降最初被认为是由于利尿和容量消耗的影响。然而长期效果可能是由于抑制肾素-血管紧张素系统和体重的减轻^[26]。

降血脂:血脂异常是2型糖尿病常见的合并症,会增加心血管疾病的发病率和病死率^[27]。EMPA-REG试验和CANVAS实验证明,与安慰剂相比,恩格列净或卡格列净的使用都提高了低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)和高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)浓度^[14-28]。卡格列净对血脂的影响最大^[29]。SGLT-2抑制剂对于脂质代谢的改善,有助于减少低密度脂蛋白及胆固醇在血管壁的积聚,减少动脉粥样硬化的发生。

降低体重:肥胖是心血管事件的独立危险因素^[30]。SGLT-2抑制剂可导致尿中葡萄糖排泄增加。据估计,每天有75 g葡萄糖(约300 kcal/d)在尿液中流失,每日利尿量为400 mL^[31]。从治疗的最初几周就能看到体重减轻,6个月后达到稳定,并能维持很长时间^[31-32]。SGLT-2抑制剂对休息或餐后能量消耗没有影响,因此,预期体重减轻与观察到的体重减轻之间的差异意味着热量摄入的逐渐补偿性增加^[31,33]。

降尿酸:高尿酸水平是导致高密度脂蛋白结构和代谢水平改变的直接原因^[34]。血清尿酸水平取决于尿酸的产生和排泄之间的平衡,其中约70%的尿酸排泄到尿液中,其余排泄到肠道中。有研究证实SGLT-2抑制剂在增加尿葡萄糖排出的同时可促进尿酸排出,间接降低机体血尿酸水平^[35]。

3.3 已确立的心血管机制

3.3.1 对心脏重构的影响

心肌纤维化是心脏重构导致心衰的重要环节。异常活化的成纤维细胞在心肌中分泌细胞外基质蛋白,导致心室功能改变和收缩功能障碍^[36]。在肥胖的2型糖尿病小鼠中,为期10周的恩格列净治疗可降低间质性心肌纤维化、冠状动脉周围纤维化、冠状动脉增厚、心肌间质巨噬细胞浸润和心肌超氧化物水平^[37]。在同一研究中,恩格列净也改善了内皮功能和延缓动脉硬化^[38]。此外,在动物模型中,已证明SGLT-2抑制剂可减少高血糖血症引起的心肌白细胞增多^[39],并可减少氧化应激^[40]以及纤维化^[41]。

3.3.2 对心肌的影响

在心肌细胞中,线粒体内Ca²⁺是ATP和抗氧化酶合成的激活剂之一。心肌细胞质Na⁺和Ca²⁺浓度升高和线粒体内Ca²⁺浓度降低是高血糖诱发心力衰竭和心源性死亡的特征性驱动因素。有研究显示,恩格列净通过抑制心脏Na⁺/H⁺交换(Na⁺/H⁺ exchanger, NHE)来降低心肌细胞胞质中Na⁺和Ca²⁺浓度,增加心肌线粒体中Ca²⁺水平^[42]。以前的研究已经表明,NHE的慢性抑制可以在动物模型中预防或减轻心衰^[43],但目前尚不清楚这种体外机制如何在患者体内转化。还有研究表明恩格列净对心脏的益处是通过心肌燃料代谢的转换来实现的,从低产能量产生的葡萄糖代谢转换到酮体、游离脂肪酸和支链氨基酸,进而提高心肌能量的产生,增强了左室收缩功能^[44]。

3.3.3 对心脏负荷的影响

SGLT-2抑制剂对心功能有多方面的影响,包括减少心外膜脂肪堆积^[45]以及减轻内脏脂肪细胞肥大^[46],这些影响均会导致左室舒张功能的改善。在心力衰竭进展期的大鼠模型中,SGLT-2抑制剂可以减轻左室体积和左室舒张末期直径的增加^[47]。Verma等^[48]报道10例2型糖尿病合并心血管疾病患者服用SGLT-2抑制剂恩格列净(10 mg/d)3个月后,短期内左室舒张功能显著改善。还有研究表明给予达格列净6个月后,稳定心衰的2型糖尿病患者

左室舒张功能参数-二尖瓣舒张早期血流峰值速度与二尖瓣环舒张早期运动峰值速度比值(E/e')、左房容积指数(left atrial volume index, LAVI)、左心室质量指数(left ventricular mass index, LVMI)均有明显改善^[49]。SGLT-2抑制剂对左室舒张功能影响的确切机制尚不清楚,可能是SGLT-2抑制剂增加利尿降低前负荷而发挥的作用。

3.3.4 脂肪因子

心外膜和血管周围脂肪组织释放的脂肪因子通过内分泌和旁分泌作用参与心衰的发生。已有研究表明,脂肪因子如瘦素能促进心肌炎症,而其他脂肪因子如脂联素具有抗炎和心脏保护作用。SGLT-2抑制剂被认为是一种恢复促炎脂肪因子和抗炎脂肪因子之间平衡的方法,并因此消除心肌功能障碍。Garvey等^[50]最近的一项研究表明,与格列美脲相比,卡格列净可使血清瘦素水平降低25%,血清脂联素水平增加17%。Sato等^[51]的另一项研究表明,达格列净可减少心外膜脂肪的异位,而心外膜脂肪在心衰的发生中起着至关重要的作用。尽管提出了各种各样的机制,但SGLT-2抑制剂改变脂肪水平的方式尚未阐明,因此尚不清楚SGLT-2抑制剂的作用机制主要是影响脂肪组织功能还是脂肪流失。

4 小结与展望

糖尿病与心血管风险增加有关,SGLT-2抑制剂除了具有降糖作用外,还能改善心血管疾病预后。能够解释SGLT-2抑制剂的心血管益处的主要机制包括减少血浆容量和利尿、减轻心室重构、心肌代谢以及脂肪因子动力学。尽管SGLT-2抑制剂已经彻底改变了2型糖尿病的治疗方法,但仍有许多问题没有得到解答。目前还不能完全阐明心血管益处确切病理生理机制。其次,还不清楚这些影响是否可以推广到普通糖尿病人群,还是仅限于患有心脏疾病的特定人群。此外,这些药物改善心血管疾病预后的作用已经在糖尿病患者身上得到证实,是否有益于非糖尿病患者还不清楚。期待后续的研究能为临床实践提供更有力的证据。

[参考文献]

[1] MOZAFFARIAN D, BENJAMIN E J, GO A S, et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics--2016 update: a report from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2016, 133(4):447-454

[2] TENTOLOURIS A, ELEFThERiADOU I, ATHANASA-

KIS K, et al. Prevalence of diabetes mellitus as well as cardiac and other main comorbidities in a representative sample of the adult Greek population in comparison with the general population[J]. *Hellenic J Cardiol*, 2018, DOI: 10.1016/j.hjc.2018.04.008

[3] UK PROSPECTIVE DIABETES STUDY (UKPDS) GROUP. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33)[J]. *Lancet*, 1998, 352(9131):837-853

[4] 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

[5] ELEFThERiADOU I, GRIGOROPOLU P, LIBEROPoulos E, et al. Update on cardiovascular effects of older and newer anti-diabetic medications[J]. *Curr Med Chem*, 2018, 25(13):1549-1566

[6] AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of medical care in diabetes-2019[J]. *Diabetes Care*, 2019, 42(Suppl 1):S90-S102

[7] JORGENS V. The roots of SGLT inhibition: Laurent-guil-laume de koninck, jean servais stas and freiherr josef von mering[J]. *Acta Diabetol*, 2019, 56(1):29-31

[8] HIMSWORTH H P. The relation of glycosuria to glycaemia and the determination of the renal threshold for glucose[J]. *Biochem J*, 1931, 25(4):1128-1146

[9] WOOD I S, TRAYHURN P. Glucose transporters (GLUT and SGLT): expanded families of sugar transport proteins[J]. *Br J Nutr*, 2003, 89(1):3-9

[10] KANAI Y, LEE W S, YOU G, et al. The human kidney low affinity Na⁺/glucose cotransporter SGLT2. Delineation of the major renal reabsorptive mechanism for D-glucose[J]. *J Clin Invest*, 1994, 93(1):397-404

[11] ZHOU L, CRYAN E V, D' ANDREA M R, et al. Human cardiomyocytes express high level of Na⁺/glucose cotransporter 1 (SGLT1)[J]. *J Cell Biochem*, 2003, 90(2):339-346

[12] VALLON V. The mechanisms and therapeutic potential of SGLT2 inhibitors in diabetes mellitus[J]. *Annu Rev Med*, 2015, 66:255-270

[13] FERRANNINI E, SOLINI A. SGLT2 inhibition in diabetes mellitus: rationale and clinical prospects[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2012, 8(8):495-502

[14] 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

[15] NEAL B, PERKOVIC V, MAHAFFEY K W, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 dia-

- betes[J]. *N Engl J Med*,2017,377(7):644-657
- [16] WIVIOTT S D, RAZ I, SABATINE M S. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. reply [J]. *N Engl J Med*,2019,380(19):1881-1882
- [17] CANNON C P, MCGUIRE D K, PRATLEY R, et al. Design and baseline characteristics of the evaluation of erugliflozin efficacy and Safety CardioVascular outcomes trial (VERTIS-CV)[J]. *Am Heart J*,2018,206:11-23
- [18] MONAMI M, NARDINI C, MANNUCCI E. Efficacy and safety of sodium glucose co-transport-2 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials [J]. *Diabetes Obes Metab*,2014,16(5):457-466
- [19] PETERS A L, BUSCHUR E O, BUSE J B, et al. Euglycemic diabetic ketoacidosis: a potential complication of treatment with sodium-glucose cotransporter 2 inhibition [J]. *Diabetes Care*,2015,38(9):1687-1693
- [20] ROSENSTOCK J, FERRANNINI E. Euglycemic diabetic ketoacidosis: a predictable, detectable, and preventable safety concern with SGLT2 inhibitors [J]. *Diabetes Care*,2015,38(9):1638-1642
- [21] ADLER A I, STRATTON I M, NEIL H A, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study [J]. *BMJ*,2000,321(7258):412-419
- [22] DESOUZA C V, GUPTA N, PATEL A. Cardiometabolic effects of a new class of antidiabetic agents [J]. *Clin Ther*,2015,37(6):1178-1194
- [23] MAZIDI M, REZAIIE 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):1-11
- [24] BAKER W L, BUCKLEY L F, KELLY M S, et al. Effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on 24-hour ambulatory blood pressure: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Am Heart Assoc*,2017,6(5):1-12
- [25] KARIO K, OKADA K, KATO M, et al. 24-hour blood pressure-lowering effect of an SGLT-2 inhibitor in patients with diabetes and uncontrolled nocturnal hypertension: results from the randomized, placebo-controlled SACRA study [J]. *Circulation*,2018,139:2089-2097
- [26] HSIA D S, GROVE O, CEFALU W T. An update on sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors for the treatment of diabetes mellitus [J]. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*,2017,24(1):73-79
- [27] VERGES B. Pathophysiology of diabetic dyslipidaemia: where are we? [J]. *Diabetologia*,2015,58(5):886-899
- [28] 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
- [29] STORGAARD H, GLUUD L L, BENNETT C, et al. Benefits and harms of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis [J]. *PLoS One*,2016,11(11):e166125
- [30] ORTEGA F B, LAVIE C J, BLAIR S N. Obesity and cardiovascular disease [J]. *Circ Res*,2016,118(11):1752-1770
- [31] RAJEEV S P, CUTHBERTSON D J, WILDING J P. Energy balance and metabolic changes with sodium-glucose co-transporter 2 inhibition [J]. *Diabetes Obes Metab*,2016,18(2):125-134
- [32] ALICIC R Z, JOHNSON E J, TUTTLE K R. SGLT2 inhibition for the prevention and treatment of diabetic kidney disease: A review [J]. *Am J Kidney Dis*,2018,72(2):267-277
- [33] FERRANNINI E, MUSCELLI E, FRASCERRA S, et al. Metabolic response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in type 2 diabetic patients [J]. *J Clin Invest*,2014,124(2):499-508
- [34] 倪 娟,刘 康,邹步云,等. 新诊断2型糖尿病患者合并高尿酸血症的危险因素分析 [J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*,2018,38(11):1540-1544
- [35] CHINO Y, SAMUKAWA Y, SAKAI S, et al. SGLT2 inhibitor lowers serum uric acid through alteration of uric acid transport activity in renal tubule by increased glycosuria [J]. *Biopharm Drug Dispos*,2014,35(7):391-404
- [36] FEDAK P W, VERMA S, WEISEL R D, et al. Cardiac remodeling and failure from molecules to man (Part II) [J]. *Cardiovasc Pathol*,2005,14(2):49-60
- [37] LIN B, KOIBUCHI N, HASEGAWA Y, et al. Glycemic control with empagliflozin, a novel selective SGLT2 inhibitor, ameliorates cardiovascular injury and cognitive dysfunction in obese and type 2 diabetic mice [J]. *Cardiovasc Diabetol*,2014,13:148
- [38] SOLINI A, GIANNINI L, SEGHERI M, et al. Dapagliflozin acutely improves endothelial dysfunction, reduces aortic stiffness and renal resistive index in type 2 diabetic patients: a pilot study [J]. *Cardiovasc Diabetol*,2017,16(1):138
- [39] NAGAREDDY P R, MURPHY A J, STIRZAKER R A, et al. Hyperglycemia promotes myelopoiesis and impairs the resolution of atherosclerosis [J]. *Cell Metab*,2013,17(5):695-708
- [40] TAHARA A, KUROSAKI E, YOKONO M, et al. Effects of sodium-glucose cotransporter 2 selective inhibitor ipragliflozin on hyperglycaemia, oxidative stress, inflammation and liver injury in streptozotocin-induced type 1 dia-

- betic rats[J]. *J Pharm Pharmacol*, 2014, 66(7):975-987
- [41] GALLO L A, WARD M S, FOTHERINGHAM A K, et al. Once daily administration of the SGLT2 inhibitor, empagliflozin, attenuates markers of renal fibrosis without improving albuminuria in diabetic db/db mice[J]. *Sci Rep*, 2016, 6:26428
- [42] BAARTSCHEER A, SCHUMACHER C A, WUST 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
- [43] BAARTSCHEER A, HARDZIYENKA M, SCHUMACHER C A, et al. Chronic inhibition of the Na⁺/H⁺ - exchanger causes regression of hypertrophy, heart failure, and ionic and electrophysiological remodelling[J]. *Br J Pharmacol*, 2008, 154(6):1266-1275
- [44] SANTOS-GALLEGO C G, REQUENA-IBANEZ J A, SAN A R, et al. Empagliflozin ameliorates adverse left ventricular remodeling in nondiabetic heart failure by enhancing myocardial energetics [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73(15):1931-1944
- [45] KIM S R, LEE Y H, LEE S G, et al. The renal tubular damage marker urinary N-acetyl-beta-D-glucosaminidase may be more closely associated with early detection of atherosclerosis than the glomerular damage marker albuminuria in patients with type 2 diabetes[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2017, 16(1):16
- [46] KUSAKA H, KOIBUCHI N, HASEGAWA Y, et al. Empagliflozin lessened cardiac injury and reduced visceral adipocyte hypertrophy in prediabetic rats with metabolic syndrome[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2016, 15(1):157
- [47] ABBASI F, CHU J W, MCLAUGHLIN T, et al. Effect of metformin treatment on multiple cardiovascular disease risk factors in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Metabolism*, 2004, 53(2):159-164
- [48] VERMA S, GARG A, YAN A T, et al. Effect of empagliflozin on left ventricular mass and diastolic function in individuals with diabetes: an important clue to the empagreg outcome trial? [J]. *Diabetes Care*, 2016, 39(12):e212-e213
- [49] SOGA F, TANAKA H, TATSUMI K, et al. Impact of dapagliflozin on left ventricular diastolic function of patients with type 2 diabetic mellitus with chronic heart failure [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2018, 17(1):132
- [50] GARVEY W T, VAN GAAL L, LEITER L A, et al. Effects of canagliflozin versus glimepiride on adipokines and inflammatory biomarkers in type 2 diabetes [J]. *Metabolism*, 2018, 85:32-37
- [51] SATO T, AIZAWA Y, YUASA S, et al. The effect of dapagliflozin treatment on epicardial adipose tissue volume [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2018, 17(1):6
- [收稿日期] 2019-11-09



欢迎关注本刊微博、微信公众号!