

# 钠-葡萄糖协同转运蛋白-2 抑制剂在心血管疾病中的研究进展

李嘉仪<sup>1</sup> 黄龙祥<sup>1,2</sup> 罗素新<sup>2</sup>

(1. 重庆医科大学, 重庆 400016; 2. 重庆医科大学附属第一医院心血管内科, 重庆 400016)

**【摘要】**中国目前的糖尿病患病率处在世界首位,而糖尿病常是伴随心血管疾病存在的,但传统降糖药除二甲双胍外对心血管几乎无益处,甚至还可能导致患心血管疾病的风险上升。近来受到广泛研究和关注的新型降糖药钠-葡萄糖协同转运蛋白-2 抑制剂,能通过特异性地抑制肾脏重吸收葡萄糖来促进葡萄糖排泄,从而治疗 2 型糖尿病。此外,钠-葡萄糖协同转运蛋白-2 抑制剂对于降低心力衰竭住院率和不良心血管事件的发病率和死亡率具有重要效用,现对钠-葡萄糖协同转运蛋白-2 抑制剂在心血管疾病中的研究进展做一综述。

**【关键词】**钠-葡萄糖协同转运蛋白-2 抑制剂;心血管疾病;2 型糖尿病

**【DOI】**10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2019.09.015

## SGLT-2 Inhibitors in Cardiovascular Diseases

LI Jiayi<sup>1</sup>, HUANG Longxiang<sup>1,2</sup>, LUO Suxin<sup>2</sup>

(1. *Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China*; 2. *Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China*)

**【Abstract】**At present, the prevalence of diabetes mellitus is the highest in the world, and diabetes mellitus is often accompanied by cardiovascular diseases. However, traditional glucose-lowering drugs have no cardiovascular benefits except metformin and may even increase the risk of cardiovascular disease. Recently, a new type of glucose-lowering drug, sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT-2 inhibitors), has been widely concerned and studied. SGLT-2 inhibitors promote the excretion of glucose by specifically inhibiting the reabsorption of glucose by the kidneys so that they could treat type 2 diabetes. Meanwhile, studies find that SGLT-2 inhibitors also have significant effects for reducing adverse cardiovascular morbidity, mortality and the hospitalization of heart failure. Therefore, this paper will review the research progress of SGLT-2 inhibitors on cardiovascular diseases.

**【Key words】**SGLT-2 inhibitors; Cardiovascular disease; Type 2 diabetes

2 型糖尿病和心血管疾病都是目前正受到全世界广泛研究和关注的公共健康问题。据调查,心血管疾病对 2 型糖尿病患者的发病和死亡有着重大的影响,与未患糖尿病的患者相比,2 型糖尿病患者的心血管疾病死亡风险增加了 2 ~ 3 倍<sup>[1]</sup>。因此,可以从有效地改善和控制 2 型糖尿病患者的心血管病变入手来达到降低 2 型糖尿病患者发病率和死亡率的目的。已知降低糖尿病患者血糖的药物众多,在传统降糖药中,有如二甲双胍这类在降糖的同时伴有心血管获益的药物,也有如胰岛素、格列奈类等会在一定程度上加重或诱发心力衰竭的药物<sup>[2]</sup>。近来,新型降糖药钠-葡萄糖协同转运蛋白-2 (sodium-glucose cotransporter-2, SGLT-2) 抑制剂正受到广泛研究和关注,它既可以有

效改善 2 型糖尿病,还可以在在一定程度上改善和控制心血管疾病。

### 1 SGLT-2 抑制剂

在维持机体葡萄糖的稳态中,肾脏起到了主要作用。每天从肾脏滤过的葡萄糖大约有 180 g,且葡萄糖在近曲小管中重吸收。近曲小管主动重吸收葡萄糖利用了钠-葡萄糖协同转运蛋白-1 和 SGLT-2,而 99% 的葡萄糖都是在 SGLT-2 的作用下通过主动转运重吸收回血液循环的,故 SGLT-2 在重吸收葡萄糖中起主要作用<sup>[3]</sup>。研究表明,2 型糖尿病患者表达 SGLT-2 增强将使肾脏重吸收葡萄糖的能力提升约 20%,进一步升高血糖的同时使病情不断恶化。SGLT-2 抑制剂能够有选择地抑制 SGLT-2,使肾脏排泄葡萄糖的阈值下

基金项目:重庆市科委社会事业与民生保障科技创新专项(cstc2015shmszx120066)

通讯作者:罗素新, E-mail: luosuxin0204@163.com

降,从而实现经尿液排出绝大部分葡萄糖来达到降低血糖的目的<sup>[4-5]</sup>。研究表明,当血糖水平在 SGLT-2 抑制剂的作用下下降至  $<4.44$  mmol/L 时,葡萄糖几乎不再通过尿液排出,此时血糖水平不再继续下降,提示 SGLT-2 抑制剂不会增加低血糖风险<sup>[6]</sup>。

目前,恩格列净 (empagliflozin)、达格列净 (dapagliflozin) 和卡格列净 (canagliflozin) 是已经通过美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准的能在美国销售的 SGLT-2 抑制剂,同样也是中国批准上市的 SGLT-2 抑制剂。EMPA-REG OUTCOME (恩格列净心血管结局) 研究显示,恩格列净能有效地降低主要不良心血管事件发生率、心力衰竭住院率、心血管死亡及全因死亡率<sup>[7]</sup>;卡格列净可在一定程度上减少非致死性心肌梗死、心血管死亡和非致死性卒中事件发生<sup>[8]</sup>;达格列净在降低全因死亡率和心血管死亡中的作用是中性的,但在降低心力衰竭住院率中具有显著作用<sup>[9]</sup>,上述研究提示 SGLT-2 抑制剂可能有重要的心血管获益。

## 2 SGLT-2 抑制剂减少心血管事件的作用机制

### 2.1 SGLT-2 抑制剂改善肾脏功能和减少心血管事件

SGLT-2 抑制剂能够通过特异性地抑制 SGLT-2 来减少近曲小管重吸收钠,从而有利于升高致密斑 (区域) 的钠水平和继发性地增强入球小动脉血管收缩,消除了由局部血管紧张素 II 引起的出球小动脉比入球小动脉的血管收缩效应更强 (以肾小球血压升高为特征) 的这一糖尿病患者血管舒缩失衡的现象。SGLT-2 抑制剂还能通过轻微利尿作用在一定程度上减少心血管疾病发生。值得注意的是,SGLT-2 抑制剂的持续渗透性利尿作用应用于 1 型糖尿病时会激活其全身肾素-血管紧张素-醛固酮系统,出现醛固酮水平升高的现象,而醛固酮的保钠保水作用不会明显增加尿钠的净排泄。因此,SGLT-2 抑制剂改善和控制 2 型糖尿病患者心血管疾病的作用可能优于 1 型糖尿病患者<sup>[4,10]</sup>。

### 2.2 SGLT-2 抑制剂促进心脏代谢产物转变为酮体

SGLT-2 抑制剂可能使促进心脏代谢的能量物质从脂肪和葡萄糖氧化转变为酮体<sup>[11]</sup>。相较于葡萄糖、游离脂肪酸或其他能量物质,酮体被认为是一种更高效能量物质,可以优先被氧化,以提高心肌和肾脏的功能和工作效率。然而,SGLT-2 抑制剂对心脏代谢影响的研究尚在进行中,目前尚不清楚 SGLT-2 抑制剂通过心肌代谢中的何种机制来调节发挥其有益的心血管作用<sup>[11-12]</sup>。

### 2.3 SGLT-2 抑制剂对心肌细胞有直接保护作用

有证据表明<sup>[12]</sup>,钠氢交换器在肾和心脏中的亚型在心力衰竭和糖尿病两种情况下均上调,意味着钠氢

交换器在其中可能有着重要作用。而 SGLT-2 抑制剂能够通过抑制钠氢交换器来调节心肌内  $\text{Ca}^{2+}$  和  $\text{Na}^{+}$  的浓度,从而表现出对舒张期心肌功能以及心力衰竭和糖尿病有益的影响<sup>[13]</sup>。

### 2.4 SGLT-2 抑制剂减轻体重和减少心血管事件

SGLT-2 抑制剂可能通过减轻体重的作用来改善全身代谢参数 (如纤溶酶原激活物抑制物-1 和肿瘤坏死因子- $\alpha$ ) 的水平 and 降低患者心外膜脂肪组织体积。脂肪组织具有较高的分泌包括纤溶酶原激活物抑制物-1 和肿瘤坏死因子- $\alpha$  在内的许多炎性物质的能力,而过多的炎性物质引起全身微炎症导致的胰岛素抵抗是动脉粥样硬化发生和发展的重要原因,因此心外膜脂肪组织可能是一种能导致冠状动脉粥样硬化的致病性脂肪库,故 SGLT-2 抑制剂可能通过此机制降低心血管事件尤其是冠心病发生的风险<sup>[14]</sup>。

## 3 SGLT-2 抑制剂减少心血管事件

### 3.1 SGLT-2 抑制剂降低全因死亡率和心血管死亡

Neal 等<sup>[8]</sup>在为期 188.2 周的卡格列净心血管评估 (CANVAS) 研究中,让 10 142 例确诊有心血管疾病或伴有心血管高危风险的 2 型糖尿病患者随机接受卡格列净或安慰剂治疗,结果提示,卡格列净组的心血管事件主要结局 (非致死性卒中、心血管死亡或非致死性心肌梗死事件) 较安慰剂组的发生率有所降低 (26.9 例/1 000 人年 vs 31.5 例/1 000 人年,  $RR$  0.86, 95%  $CI$  0.75 ~ 0.97,  $P < 0.001$  为非劣效性,  $P = 0.02$  为优效性)。Zinman 等<sup>[15]</sup>进行的 EMPA-REG OUTCOME 研究随机选取了 7 020 例伴高心血管疾病风险的 2 型糖尿病患者随机接受平均 3.1 年的安慰剂或恩格列净 (10 mg/d 或 25 mg/d) 治疗。与安慰剂组比较,恩格列净组心血管疾病死亡率下降明显 (3.7% vs 5.9%,  $RR$  降低了 38%)。

Wiviott 等<sup>[9]</sup>则选取 17 160 例 2 型糖尿病患者进行了平均 4.2 年的达格列净或安慰剂的治疗,分析主要的安全性结果表明,相比安慰剂组,达格列净组达到了既定标准,即减少主要心血管不良事件,对卒中、心血管死亡和心肌梗死的作用不劣于安慰剂,但在两项主要疗效分析中,达格列净降低主要心血管不良事件发生率的作用不明显 (8.8% vs 9.4%,  $RR$  0.93, 95%  $CI$  0.84 ~ 1.03,  $P = 0.17$ );此外,在降低全因死亡率的作用上,达格列净组也并未显现出优势 (6.2% vs 6.6%,  $RR$  0.93, 95%  $CI$  0.82 ~ 1.04),因此达格列净降低全因死亡率和心血管死亡的作用都是中性的。

Kosiborod 等<sup>[16]</sup>进行了 CVD-REAL 研究 (新使用 SGLT-2 抑制剂的患者心血管结局的比较研究),该研究比较了 SGLT-2 抑制剂与其他降糖药的疗效,选取了 309 056 例糖尿病患者随机接受 SGLT-2 抑制剂或其他降糖药物的治疗,在 SGLT-2 抑制剂类中,恩格列净、达格列净和卡格列净占总体暴露的时间分别为

5%、42% 和 53%。结果显示,相较于其他降糖药,使用 SGLT-2 抑制剂的患者合并心力衰竭住院或死亡的风险降低了 46%,全因死亡率降低了 51%。

### 3.2 SGLT-2 抑制剂降低心力衰竭的住院率

CANVAS 研究<sup>[8]</sup>表明,相比安慰剂组,卡格列净组的心力衰竭住院率下降了 33%。EMPA-REG OUTCOME 研究<sup>[15]</sup>也显示恩格列净组心力衰竭住院率(2.7%)明显低于对照组(4.1%),RR 降低了 35%。Wiviott 等<sup>[9]</sup>则研究发现,达格列净组相较安慰剂组降低了因心力衰竭而导致的心血管疾病死亡率或住院率(4.9% vs 5.8%,RR 0.83,95% CI 0.73 ~ 0.95, $P=0.005$ ),反映了较低的心力衰竭住院率。CVD-REAL 研究显示<sup>[16]</sup>,与其他降糖药物相比,使用 SGLT-2 抑制剂类的患者心力衰竭住院风险总体下降了 39%。

可见,在降低 2 型糖尿病患者全因死亡率和心血管死亡方面,卡格列净和恩格列净均颇有成效,达格列净则是中性结果,而三种药物均能一定程度地降低心力衰竭的住院率。

### 3.3 SGLT-2 抑制剂与高血压

SGLT-2 抑制剂有很重要的降低血压的作用,据研究表明<sup>[17]</sup>,SGLT-2 抑制剂联合胰岛素无论加或不加其他口服降糖药物治疗 1 型和 2 型糖尿病均可降低血压,出现收缩压下降 3.09 mm Hg(1 mm Hg=0.133 3 kPa),舒张压下降 1.48 mm Hg,其作用机制可能与 SGLT-2 抑制剂通过抑制 SGLT-2 来减少肾小管重吸收钠,从而导致利尿和利钠有关。在为期 12 周的 EMPA-REG BP<sup>TM</sup>研究<sup>[18]</sup>中,让 825 例糖尿病合并高血压患者随机应用 10 mg/d 或 25 mg/d 的恩格列净,结果显示患者收缩压和舒张压均明显降低,两组的降压作用分别为:收缩压降低 2.36 ~ 4.74 mm Hg(10 mg/d)和 3.77 ~ 4.27 mm Hg(25 mg/d);舒张压降低 0.68 ~ 2.58 mm Hg(10 mg/d)和 1.54 ~ 2.45 mm Hg(25 mg/d),且与是否使用了利尿剂和血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素 II 受体阻滞剂等药物无关。

此外,SGLT-2 抑制剂降低血压的作用还可以通过一定程度地改善动脉僵硬度来实现。Chilton 等<sup>[19]</sup>进行了两组针对伴有高血压的糖尿病患者的队列研究,一组应用恩格列净治疗 823 例 2 型糖尿病患者 12 周,而另一组应用恩格列净治疗 2 477 例 2 型糖尿病患者 24 周,结果显示恩格列净有降低动态动脉僵硬指数的趋势( $P=0.059$ ,对比安慰剂),提示恩格列净改善和控制血管硬化的作用显著。相比安慰剂组,应用恩格列净的两组患者的收缩压和舒张压均有所下降,第一组患者 24 h 平均收缩压下降了 3.9 mm Hg,第二组下降了 3.6 mm Hg;第一组患者 24 h 平均舒张压下降了 1.5 mm Hg,第二组下降了 1.3 mm Hg。

### 3.4 SGLT-2 抑制剂与冠心病

研究表明<sup>[20]</sup>,血糖过高会损害血管内皮,使血管长时间处于炎症与高凝状态,最终可能出现动脉粥样硬化,故要想减少发生冠心病的风险,严格控制患者的血糖十分重要。但在 2 型糖尿病患者伴有心血管疾病时,一旦出现低血糖则会在一定程度上增加心律失常、心肌梗死和猝死等发生的风险,故降糖的安全性非常重要。而使用 SGLT-2 抑制剂降低血糖水平,当血糖水平减低至肾脏排泄葡萄糖的阈值以下时,葡萄糖几乎不再经尿液排出<sup>[21]</sup>,故引起低血糖的风险小。

伴肥胖的 2 型糖尿病患者的脂类代谢往往存在异常,常出现升高低密度脂蛋白胆固醇和甘油三酯,而降低高密度脂蛋白胆固醇的情况,很大程度提升了患者发生动脉粥样硬化的风险。因此,对于改善和控制 2 型糖尿病患者罹患冠心病、控制体重和调节血脂异常至关重要,而 SGLT-2 抑制剂则具有降低体重的作用<sup>[22]</sup>。Leiter 等<sup>[23]</sup>在一个随机、双盲为期 104 周的试验中,对 1 450 例应用了二甲双胍后仍无法充分改善和控制症状的 2 型糖尿病患者,分别应用卡格列净(100 mg/d 或 300 mg/d)或格列美脲治疗后发现:相较于使用格列美脲的患者,卡格列净组的体重下降明显,且减少的部分主要是脂肪组织。

### 4 SGLT-2 抑制剂减少尿酸生成

研究表明,2 型糖尿病患者合并心房颤动、高血压和心力衰竭等心血管疾病风险的升高可能是由血尿酸引起血管内皮细胞损伤导致的,而 SGLT-2 抑制剂能够在一定程度上减少尿酸生成<sup>[24]</sup>。研究显示<sup>[17]</sup>,与对照组相比,SGLT-2 抑制剂组尿酸下降 26.16  $\mu\text{mol/L}$ 。有研究表明<sup>[20]</sup>,单药应用达格列净时,患者血尿酸水平降低 39.8  $\mu\text{mol/L}$ 。Davies 等<sup>[25]</sup>进行了为期 26 周的研究,结果显示应用卡格列净(100 mg/d 或 300 mg/d)的患者(基线平均血尿酸水平为 53 ~ 54 mg/L)与安慰剂组相比血尿酸水平下降了 13%(或 7 mg/L);使用恩格列净的治疗剂量治疗时,也有轻微降低血尿酸水平的作用(降低 45  $\mu\text{mol/L}$ )<sup>[26]</sup>。这也提示 SGLT-2 抑制剂可能对控制和改善导致心血管疾病的另一危险因素——高尿酸血症有利。

### 5 SGLT-2 抑制剂的不良反应

应用 SGLT-2 抑制剂治疗时潜在的不良反应有生殖道和尿路感染、体位性低血压、急性肾损伤、糖尿病酮症酸中毒、可能增加的骨折发生率和更高的脚趾或跖骨的截肢风险等<sup>[11]</sup>。

在大多数实验中,尿路和生殖道的真菌感染几乎是所有 SGLT-2 抑制剂都会出现的不良反应,其发生机制可能与尿液中葡萄糖含量增加为酵母菌提供了合适的生活环境有关。但是这些感染都是轻度到中度,与安慰剂组相比引起长期住院治疗的事件也并未增加,所以这一副作用尚在可控范围内,建议注意个

人外阴部卫生,适量饮水加以预防。相比安慰剂组, SGLT-2 抑制剂组出现低血压的概率并未上升,故低血压在使用中并不常见<sup>[5]</sup>。

SGLT-2 抑制剂的降糖作用依赖肾功能,而在应用时可能会出现渗透性利尿从而导致血容量减少,同时由于近端小管葡萄糖-尿酸交换增加有可能通过尿酸晶体的形成直接损害肾小管,引起急性肾损伤<sup>[27]</sup>,但急性肾损伤发生率很低。鉴于该作用机制,肾小球滤过率 <45 mL/min 的患者不建议应用 SGLT-2 抑制剂。糖尿病酮症酸中毒多发生于应用 SGLT-2 抑制剂治疗 1 型糖尿病时,且大多数出现在适应证外应用时,由此也说明 SGLT-2 抑制剂可能更适用于 2 型糖尿病患者。总体来说,应用 SGLT-2 抑制剂时出现糖尿病酮症酸中毒的情况较少见<sup>[5]</sup>。

有研究发现使用 SGLT-2 抑制剂还可能增加骨折的风险,骨折的部位主要是在上下肢,推测可能与血容量不足引起的摔倒有关<sup>[28]</sup>。但有随机对照试验显示<sup>[29]</sup>:卡格列净对老年糖尿病患者骨密度无显著影响,对骨生物标志物(血清钙、尿钙、甲状旁腺素、血清 25-羟基-维生素 D、1,25-二羟基维生素 D)影响也不明显。有荟萃分析表明<sup>[30]</sup>,相比安慰剂组, SGLT-2 抑制剂组并不显著增加骨折风险,因此 SGLT-2 抑制剂引起骨折是很罕见的。

在 Neal 等<sup>[8]</sup>进行的 CANVAS 研究中,显示卡格列净组相较于安慰剂组有更高的脚趾、脚或腿截肢风险,其中 71% 受影响的参与者在脚趾或跖骨处有最高程度的截肢。而有截肢史或周围血管疾病的患者具有截肢的最高绝对风险,但在这些亚组中,卡格列净组与安慰剂组有相近的截肢相对风险。

SGLT-2 抑制剂存在着一定的不良反应,但是这些不良反应发生率相较于安慰剂组并无显著增长,在改善 2 型糖尿病患者心血管事件的前提下,此类不良反应在一定范围内是可以接受的。

## 6 总结与展望

综上所述,已有大量临床试验证实新型降糖药 SGLT-2 抑制剂能够在一定程度上改善心血管疾病,其作用机制存在多种说法,还需要进一步的研究和探索。SGLT-2 抑制剂使用中存在着一些不良反应,但相较于安慰剂组,这些不良反应的发生并没有显著差异且是可控制的,所以这类药物正不断投入临床治疗中。2019 年美国心脏病学会(ACC)在心血管疾病一级预防指南中指出,在生活方式干预及使用二甲双胍的基础上,推荐将 SGLT-2 抑制剂应用于伴有其他心血管危险因素的二型糖尿病患者(IIb 推荐)<sup>[31]</sup>。展望未来,仍有许多证实其安全性和有效性的研究在进行之中,相信随着越来越多临床研究的完成,此类药物在治疗合并有心血管疾病的 2 型糖尿病患者中存在着巨

大的应用前景。

## 参考文献

- [1] Dey AK, Groenendyk J, Mehta NN, et al. The effect of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors and glucagon-like peptide 1 agonists on cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes [J]. *Clin Cardiol*, 2019, 42 (3): 406-412.
- [2] Forst T, Hanefeld M, Jacob S, et al. Association of sulphonylurea treatment with all-cause and cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis of observational studies [J]. *Diab Vasc Dis Res*, 2013, 10(4): 302-314.
- [3] Bakris GL, Fonseca VA, Sharma K, et al. Renal sodium-glucose transport: role in diabetes mellitus and potential clinical implications [J]. *Kidney Int*, 2009, 75(12): 1272-1277.
- [4] Gnudi L, Karalliedde J. Beat it early: putative renoprotective haemodynamic effects of oral hypoglycaemic agents [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2016, 31 (7): 1036-1043.
- [5] Gupta P, White WB. Cardiovascular safety of therapies for type 2 diabetes [J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2017, 16(1): 13-25.
- [6] Vallon V, Thomson SC. Targeting renal glucose reabsorption to treat hyperglycaemia: the pleiotropic effects of SGLT2 inhibition [J]. *Diabetologia*, 2017, 60 (2): 215-225.
- [7] Salsali A, Kim G, Woerle HJ, et al. Cardiovascular safety of empagliflozin in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of data from randomized placebo-controlled trials [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2016, 18(10): 1034-1040.
- [8] Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(7): 644-657.
- [9] Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(4): 347-357.
- [10] Herrington WG, Preiss D, Haynes R, et al. The potential for improving cardio-renal outcomes by sodium-glucose co-transporter-2 inhibition in people with chronic kidney disease: a rationale for the EMPA-KIDNEY study [J]. *Clin Kidney J*, 2018, 11(6): 749-761.
- [11] MacIsaac RJ, Jerums G, Ekinci EI. Cardio-renal protection with empagliflozin [J]. *Ann Transl Med*, 2016, 4(20): 409.
- [12] Borghetti G, von Lewinski D, Eaton DM, et al. Diabetic cardiomyopathy: current and future therapies. Beyond glycemic control [J]. *Front Physiol*, 2018, 9: 1514.
- [13] Lahnwong S, Chattipakorn SC, Chattipakorn N. Potential mechanisms responsible for cardioprotective effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2018, 17(1): 101.
- [14] 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.
- [15] Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(22): 2117-2128.
- [16] Kosiborod M, Cavender MA, Fu AZ, 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.
- [17] 吴兵书. SGLT-2 抑制剂联合胰岛素治疗糖尿病对心血管疾病危险因素的影响——一项随机对照试验的荟萃分析 [D]. 沈阳: 中国医科大学, 2018.
- [18] 孙芳. 高盐摄入通过 SGLT2 调控血糖稳态的机制 [D]. 重庆: 第三军医大学, 2017.
- [19] Chilton R, Tikkanen I, Cannon CP, et al. Effects of empagliflozin on blood pressure and markers of arterial stiffness and vascular resistance in patients with type 2 diabetes [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2015, 17(12): 1180-1193.
- [20] Wong DT, Puri R, Richardson JD, et al. Myocardial 'no-reflow'—diagnosis, pathophysiology and treatment [J]. *Int J Cardiol*, 2013, 167(5): 1798-1806.
- [21] Ferrannini E, Ramos SJ, Salsali A, et al. Dapagliflozin monotherapy in type 2

- diabetic patients with inadequate glycemic control by diet and exercise: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. *Diabetes Care*, 2010, 33(10): 2217-2224.
- [22] Mattheai S, Bowering K, Rohwedder K, et al. Dapagliflozin improves glycemic control and reduces body weight as add-on therapy to metformin plus sulfonylurea: a 24-week randomized, double-blind clinical trial [J]. *Diabetes Care*, 2015, 38(3): 365-372.
- [23] Leiter LA, Yoon KH, Arias P, et al. Canagliflozin provides durable glycemic improvements and body weight reduction over 104 weeks versus glimepiride in patients with type 2 diabetes on metformin: a randomized, double-blind, phase 3 study [J]. *Diabetes Care*, 2015, 38(3): 355-364.
- [24] Wu AH, Gladden JD, Ahmed M, et al. Relation of serum uric acid to cardiovascular disease [J]. *Int J Cardiol*, 2016, 213: 4-7.
- [25] Davies MJ, Trujillo A, Vijapurkar U, et al. Effect of canagliflozin on serum uric acid in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2015, 17(4): 426-429.
- [26] Bailey CJ. Uric acid and the cardio-renal effects of SGLT2 inhibitors [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2019, 21(6): 1291-1298.
- [27] Pleros C, Stamataki E, Papadaki A, et al. Dapagliflozin as a cause of acute tubular necrosis with heavy consequences: a case report [J]. *CEN Case Rep*, 2018, 7(1): 17-20.
- [28] Watts NB, Bilezikian JP, Usiskin K, et al. Effects of canagliflozin on fracture risk in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101(1): 157-166.
- [29] Bilezikian JP, Watts NB, Usiskin K, et al. Evaluation of bone mineral density and bone biomarkers in patients with type 2 diabetes treated with canagliflozin [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101(1): 44-51.
- [30] Ruanpeng D, Ungprasert P, Sangtian J, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors and fracture risk in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2017, 33(6): e2903.
- [31] Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines [J]. *Circulation*, 2019, 140(11): e596-e646.

收稿日期: 2019-05-29

## 沙库巴曲缬沙坦在射血分数降低性心力衰竭患者治疗中的研究进展

朱永翔 李烽 张耀庭 陆丽洁 龙明智

(南京医科大学第二附属医院心血管内科, 江苏 南京 210011)

**【摘要】**射血分数降低性心力衰竭约占心力衰竭患者的 50%。尽管既往针对射血分数降低性心力衰竭患者治疗的药物研究已取得多个突破,但射血分数降低性心力衰竭患者的 5 年生存率仍不足 50%。沙库巴曲缬沙坦是一种血管紧张素受体和脑啡肽酶的双重抑制剂, PARADIGM-HF 等研究证实沙库巴曲缬沙坦能较依那普利进一步降低患者的心血管死亡和心力衰竭住院率,且不良事件发生率低,并在糖尿病、低血压、无法耐受靶剂量治疗等特殊的射血分数降低性心力衰竭患者群体中具有良好的疗效。

**【关键词】**沙库巴曲缬沙坦;射血分数降低性心力衰竭;治疗

**【DOI】** 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2019.09.016

## Sacubitril-valsartan for Heart Failure with Reduced Ejection Fraction

ZHU Yongxiang, LI Feng, ZHANG Yaoting, LU Lijie, LONG Mingzhi

(Department of Cardiology, The Second Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210011, Jiangsu, China)

**【Abstract】** Heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) accounts for about 50% of heart failure patients. Although several breakthroughs got on the treatment of HFrEF, the 5-year survival rate of these patients is still less than 50%. Sacubitril-valsartan (LCZ696) is a dual inhibitor of angiotensin receptor and neprilysin. PARADIGM-HF and other researches confirmed that LCZ696 can further reduce the incidence of cardiovascular death and heart failure hospitalization than enalapril, as well as lower adverse events. In patients combined with

基金项目:南京市医学科技发展资金资助项目(ZKX18051)

通讯作者:龙明智, E-mail: longmzh@hotmail.com