

## 钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂与 2 型糖尿病心血管危险因素的研究进展

辛玉晶<sup>1</sup> 刘昊凌<sup>2</sup>

(1. 哈尔滨医科大学研究生院, 黑龙江 哈尔滨 150000; 2. 哈尔滨医科大学附属第一医院内分泌科, 黑龙江 哈尔滨 150000)

**【摘要】** 2 型糖尿病的患病率在全球呈上升趋势, 亚洲患者超过全球糖尿病患者数的一半。除了降糖作用外, 钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂对多种危险因素包括血压、体重和肾脏功能等产生有利影响, 并为 2 型糖尿病患者降低心血管疾病风险提供了机会。现对钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂治疗亚洲 2 型糖尿病的研究进展进行总结及分析。

**【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.1004-3934.2020.03.005

## SGLT-2 Inhibitors and Cardiovascular Risk Factors in Type 2 Diabetes Mellitus

XIN Yujing<sup>1</sup>, LIU Haoling<sup>2</sup>

(1. Graduate School of Harbin Medical University, Harbin 150000, Heilongjiang, China; 2. Department of Endocrinology, The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150000, Heilongjiang, China)

**【Abstract】** The incidence of type 2 diabetes mellitus has shown a global-dramatic rise. Furthermore, diabetes mellitus in Asia accounts for more than half of the global prevalence. In addition to lowering blood glucose, sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors exert favourable effects on multiple risk factors including blood pressure, body weight and renal function. It provides an opportunity to reduce the risk of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. This review summarized and analyzed the research progress of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in the treatment of Asian type 2 diabetes mellitus patients.

**【Key words】** Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor; Cardiovascular disease; Type 2 diabetes mellitus

心血管疾病 (cardiovascular disease, CVD) 是全球最常见的死亡原因<sup>[1]</sup>, 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 患者发生 CVD 的风险增加 2 倍<sup>[2]</sup>。在最近 T2DM 患者的心血管结局试验中, 心肌梗死和缺血性卒中约占总死亡率的 80%, 此外, 心力衰竭住院患者占非致命性心血管事件的 33%<sup>[3-4]</sup>。在全球疾病负担研究中, 亚洲 CVD 患者约占全球负担的 50%<sup>[1]</sup>, 心力衰竭在亚洲国家的患病率为 6.4%<sup>[5]</sup>。T2DM 在亚洲的高流行将导致 CVD 和心力衰竭的盛行。因此, 预防 CVD 并发症对 T2DM 患者的管理具有重要意义。T2DM 患者伴有多种 CVD 危险因素, 如高血压和高血脂等。除了控制血糖外, 钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂 (sodium-glucose cotransporters 2 inhibitor, SGLT-2i) 还对多种心血管危险因素发挥有益作用, 包括胰岛素抵抗、肥胖、血压和血脂以及红细胞

压积的增加等。这些因素在预防糖尿病并发症中具有重要作用。此外, SGLT-2i 已被证明在心血管事件中具有保护作用<sup>[3-4]</sup>。

### 1 SGLT-2i 作用机制和使用指南

SGLT-2i 是一类新研制的口服降糖药物, SGLT-2i 可通过特异性抑制钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 (sodium-glucose cotransporters 2, SGLT-2) 的活性, 使肾脏近曲小管对葡萄糖的再吸收能力降低 30% ~ 50%, 导致尿中葡萄糖排泄增加<sup>[6]</sup>。由于其非胰岛素依赖作用, SGLT-2i 作为单药治疗或与其他口服降糖药物联合治疗都能显著降糖, 并可在疾病的任何阶段使用。此外, 由于其单药治疗或联合治疗具有较低的低血糖风险, 可为心脏代谢提供益处。许多 SGLT-2i 目前正处于临床开发的不同阶段, 大多数亚洲国家常用的药物包括坎格列净、恩格列净、达格列净和鲁格列净。此

外,糖尿病临床实践指南建议对于未达到血糖控制目标且患有动脉粥样硬化性心血管疾病(arteriosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)的 T2DM 患者,优先考虑已证实具有心血管益处的 SGLT-2i。在 2019 年美国糖尿病学会指南中提出,在已有 ASCVD 的患者中,推荐使用胰高血糖素样肽-1 受体激动剂或 SGLT-2i 作为二甲双胍的附加治疗。对于以心力衰竭或慢性肾脏病为主的患者,二甲双胍后推荐使用 SGLT-2i<sup>[7]</sup>。基于 SGLT-2i 能改善高危人群的心血管结局,减缓糖尿病肾病的进展,考虑将其作为心血管事件风险人群或具有潜在肾病患者的二线治疗方案。

## 2 SGLT-2i 对多种心血管危险因素的作用

### 2.1 降糖作用

SGLT-2i 在基线糖化血红蛋白水平较高、病程较短(<10 年)、肾功能较好[肾小球率过滤估算值 >90 mL/(min · 1.73 m<sup>2</sup>)]的患者中表现出更好的降糖效果。在亚洲新诊断 T2DM 中使用 SGLT-2i 进行的 24 周单药治疗使糖化血红蛋白降低 0.5% ~ 1.49%<sup>[8-9]</sup>; SGLT-2i 联合其他口服降糖药物使糖化血红蛋白降低 0.44% ~ 1.16%<sup>[10-12]</sup>;胰岛素联合 SGLT-2i 使糖化血红蛋白降低 0.55% ~ 1.09%<sup>[13-14]</sup>。SGLT-2i 还可改善亚洲 T2DM 胰岛素敏感性和  $\beta$  细胞功能,降低空腹和餐后血糖水平<sup>[8,15]</sup>。虽然不同降糖药对白种人和亚洲人的降糖效果不同,但 SGLT-2i 具有相似的降糖作用,且与种族无关<sup>[16]</sup>。

### 2.2 降脂作用

胰岛素抵抗和高胰岛素血症是引起糖尿病患者血脂异常的主要致病因素。最近的荟萃分析报道了 SGLT-2i 的使用导致低密度脂蛋白和高密度脂蛋白水平的轻微升高和甘油三酯浓度的轻微下降<sup>[17]</sup>。甘油三酯是舒张功能的一个独立指标,可能有助于改善心肌收缩力。低密度脂蛋白的小幅度升高与致动脉粥样硬化的小而密低密度脂蛋白颗粒的减少相结合,这种作用可能在降低心血管风险方面发挥重要作用<sup>[17]</sup>。SGLT-2i 对东亚 T2DM 合并混合性血脂异常或非混合性血脂异常患者的 3 期临床试验的分析中显示低密度脂蛋白和高密度脂蛋白的轻微上升以及甘油三酯水平的轻微下降<sup>[16]</sup>。

### 2.3 降压和抗动脉硬化作用

高血压是 CVD 的一个公认的危险因素,高血压伴 T2DM 的患者有 90% 的心血管死亡风险和 57% 的心血管事件风险,对于亚洲人群,与冠状动脉疾病相比脑卒中的风险更高,而且血压水平与脑卒中事件之间的相关性也比在西方人群中更明显<sup>[18]</sup>。根据心血管结局实验及相关荟萃分析显示,使用 SGLT-2i 收缩压

持续下降 3 ~ 6 mm Hg(1 mm Hg = 0.133 3 kPa),舒张压降低 2 ~ 3 mm Hg<sup>[19-20]</sup>。在亚洲 T2DM 患者中,收缩压和舒张压也有类似的降低,尽管很少有头对头的研究,但收缩压下降的程度大体上一致<sup>[21]</sup>。SGLT-2i 降低血压的机制可能与渗透利尿和轻度利钠作用有关。使用 SGLT-2i 后血压的降低和相应的血浆容量的适度降低可能会迅速降低心脏的前负荷和后负荷,有助于观察到快速有益的心脏效应,尤其是在心力衰竭患者中<sup>[20]</sup>。此外,高血糖、过量的游离脂肪酸和胰岛素抵抗,可抑制一氧化氮的产生,并激活肾素-血管紧张素系统,导致氧化应激和内皮功能障碍并激活晚期糖基化终产物受体,这些可能增加动脉硬化相关的血管钙化或胶原蛋白的沉积。动脉硬化的增加是心血管事件、心力衰竭和死亡的一个预测因子,特别是在糖尿病患者和心血管风险升高的患者中<sup>[6]</sup>。SGLT-2i 在降低动脉硬化和改善血管内皮功能方面具有重要作用<sup>[21-22]</sup>。在大鼠模型中,证明恩格列净使内皮功能正常化,减少主动脉的氧化应激,逆转促炎表型,并改善晚期糖基化终末产物-糖基化终末产物受体信号通路,在降低动脉硬化方面具有潜在重要性,在小鼠模型中,恩格列净可改善冠状动脉纤维化、冠状动脉增厚和心脏巨噬细胞浸润。此外,Adingupu 等<sup>[23]</sup>表明 SGLT-2i 可能通过提高 L-精氨酸/非对称性二甲基精氨酸比率,使冠状动脉微血管功能改善,非对称性二甲基精氨酸是一种内源性一氧化氮合酶抑制剂,其结构与精氨酸相似,并与精氨酸竞争与一氧化氮合酶结合,由此阻止一氧化氮的形成, L-精氨酸/非对称性二甲基精氨酸比率增加可能会增加一氧化氮的生物利用度,改善内皮细胞功能,进而改善冠状动脉微血管功能。

### 2.4 对血细胞比容的作用

红细胞压积水平的升高和降低都与 CVD 风险的增加有关,是 CVD 的一个独立预测因子。在 EMPA-REG 结果试验中<sup>[24]</sup>,红细胞压积和血红蛋白的变化是 CVD 死亡风险最强的调节因子。在糖尿病患者中,使用 SGLT-2i 开始治疗后,促红细胞生成素水平升高,并在 2 ~ 4 周内达到稳定。网状红细胞计数同时增加,随后血红蛋白和红细胞压积升高。这种影响可能通过增加促红细胞生成素的产生和改变血流动力学实现<sup>[25]</sup>。在糖尿病患者中,红细胞压积的升高可能是可逆性肾小管间质损伤恢复的替代指标<sup>[25]</sup>。

### 2.5 对体重和脂肪量的作用

亚洲人群体重指数相对较低,但腰围较大,内脏脂肪量相对白种人较高<sup>[26]</sup>。体重和脂肪量的减少主要是因为糖尿引起的热量损失(200 ~ 300 kcal/d),最

初的体重下降可能是轻度渗透性利尿和短暂性尿钠排泄导致体液的流失,但大多数稳态体重下降似乎是由于脂肪量的减少<sup>[27]</sup>。脂肪量的下降可能是尿糖和脂肪利用率增加引起能量损失造成的。SGLT-2i 能改善肝脏胰岛素抵抗并降低骨骼肌中的脂肪含量。在涉及 27 例肥胖的日本 T2DM 患者研究中,用达格列净 5 mg 治疗 16 周增加了脂联素水平,脂联素通过抑制巨噬细胞表面 A 型清道夫受体的表达及脂质沉积,进而抑制巨噬细胞向泡沫细胞的转变,从而防止动脉粥样硬化的发生。低脂联素水平在流行病学上与 CVD 风险增加有关,此外,在日本 T2DM 患者中,使用伊格列净和鲁格列净治疗 16 周心外膜脂肪量降低,这与 C 反应蛋白的降低有关。此外,SGLT-2i 促进脂肪分解,将底物利用从碳水化合物转移到脂质,也有助于降低脂肪量和体重<sup>[21]</sup>。

### 3 SGLT-2i 对心血管结局的影响

心血管结局试验是 FDA 用于评估新的降糖药物在高危 T2DM 患者中发生主要心血管不良事件风险的研究。本综述主要总结亚洲国家常用的药物坎格列净、恩格列净和达格列净的心血管研究。DECLARE-TIMI58 试验进行了对达格列净的研究,17 160 例 T2DM 患者中 6 974 例患有 CVD,10 186 例患有多种 CVD 风险因素,平均随访时间为 4.2 年。在有 ASCVD 风险的 T2DM 患者中,达格列净仅降低心力衰竭住院率和 CVD 死亡率,在无 ASCVD 的患者中,达格列净可预防因心力衰竭而住院治疗的事件<sup>[28]</sup>。一项针对坎格列净的 CANVAS 研究涉及 10 142 例患有 T2DM 和高心血管风险的参与者,其中 6 656 例有 CVD 病史,坎格列净治疗与安慰剂相比,降低了 14% 的主要心血管不良事件风险和 33% 心力衰竭住院率<sup>[4]</sup>。而 EMPA-REG 研究中恩格列净降低了 35% 心力衰竭住院率和 32% 的全因死亡率<sup>[23]</sup>。此外,关于 SGLT-2i 心血管结局试验的荟萃分析显示,在具有多种危险因素或已发生 CVD 的 T2DM 患者中,使用 SGLT-2i 治疗后主要心血管不良事件和心力衰竭住院率显著降低,并延迟肾脏并发症的进展<sup>[29]</sup>。在心血管结局试验对亚洲患者的亚组分析中发现,恩格列净和坎格列净在治疗效果和主要心血管不良事件风险上无种族异质性<sup>[2]</sup>。采用 17 项亚洲患者临床试验数据和 39 项非亚洲患者研究数据的荟萃分析显示,SGLT-2i 对亚洲患者主要心血管不良事件、全因死亡率和心力衰竭结局的影响与总体人群一致<sup>[30-32]</sup>。

### 4 SGLT-2i 对心脏功能改善的潜在机制

目前认为 SGLT-2i 早期改善心力衰竭患者住院率的可能机制包括:首先,SGLT-2i 的降糖作用可能降低

心脏糖毒性,并通过血流动力学改善尿钠排泄,在正常条件下,SGLT-2 吸收约 5% 的钠,这种能力在慢性高血糖条件下会增加<sup>[20]</sup>。其次,SGLT-2i 通过降低血浆容量,从而降低前负荷和心室舒张压,进而降低血压,降低后负荷,增加射血分数<sup>[32]</sup>。第三,“节俭底物假说”提出 SGLT-2i 能诱导 T2DM 酮体的生成,包括  $\beta$ -羟丁酸, $\beta$ -羟丁酸被心脏摄取并用作有效的“超级燃料”改善心脏代谢<sup>[33]</sup>;也有假设 SGLT-2i 抑制钠氢交换器-1 的活性,减少心肌坏死和心肌纤维化,恢复促炎和抗炎脂肪因子与细胞因子之间的平衡,减少心外膜脂肪量<sup>[32,34]</sup>。最后,SGLT-2i 可能通过降低尿酸水平减少氧化应激和炎症发挥心脏保护作用<sup>[6]</sup>。SGLT-2i 可通过激活尿酸相关葡萄糖转运蛋白 9 等转运体使血尿酸水平降低 10% ~ 15%,血尿酸水平与心力衰竭住院率和 CVD 有关<sup>[35]</sup>。

### 5 SGLT-2i 的不良反应

SGLT-2i 耐受性好,与其他口服降糖药物联合使用,低血糖的风险很低。在亚洲患者中使用恩格列净治疗的副作用与在整个试验人群中观察到的结果一致<sup>[24]</sup>。SGLT-2i 相关的副作用包括直立性低血压、低血容量和脱水等,容易发生在治疗最初的 8 周内,可能与利尿作用引起的体积减少有关,因此针对已使用利尿剂和老年患者应谨慎使用<sup>[11,35]</sup>。SGLT-2i 可能增加泌尿系感染的概率,其中女性感染概率约 11%,男性约 4%<sup>[32]</sup>。根据 CANVAS 的数据分析,坎格列净可能增加下肢截肢和骨折的风险<sup>[4]</sup>,这在其他 SGLT-2i 中无报道。使用 SGLT-2i 的 T2DM 患者发生酮症酸中毒的风险引起人们的关注,尽管在大型试验中发生率较低<sup>[4,28]</sup>。因此,在开始使用 SGLT-2i 前,应充分评估患者胰岛素细胞功能,减少糖尿病酮症酸中毒的风险。尽管这些不良事件不能掩盖 SGLT-2i 的整体心肾益处,但应密切监测有这些并发症风险的个体,如果发生不良事件,应重新考虑或停止治疗。

### 6 结论和建议

由于糖尿病患者的死亡率和心力衰竭住院率高于非糖尿病患者,且 T2DM 合并 CVD 涉及多种复杂的发病机制,因此,T2DM 的治疗除了降低血糖外,还要预防并发症的发生。目前,基于多种心血管结局实验及临床实践证明,SGLT-2i 能减少 T2DM 患者的心力衰竭住院率和不良心血管结局并且可提供与血糖、体重和血压等多种危险因素相关的心脏代谢益处。因此,对于有多种危险因素或已建立 CVD 的患者,在治疗中应尽早考虑使用 SGLT-2i。

### 参考文献

- [1] Roth GA,Johnson C,Abajobir A,et al. Global,regional and national burden of

- cardiovascular diseases for 10 causes, 1990 to 2015 [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70(1):1-25.
- [2] Inagaki N, Harashima SI, Iijima H, et al. Canagliflozin for the treatment of type 2 diabetes: a comparison between Japanese and non-Japanese patients [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2018, 19(8):895-908.
  - [3] 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.
  - [4] 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.
  - [5] Himokawa H, Miura M, Nochioka K, et al. Heart failure as a general pandemic in Asia [J]. *Eur J Heart Fail*, 2015, 17(9):884-892.
  - [6] Heerspink HJ, Perkins BA, Fitchett DH, et al. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors in the treatment of diabetes mellitus: cardiovascular and kidney effects, potential mechanisms and clinical applications [J]. *Circulation*, 2016, 134(10):752-772.
  - [7] American Diabetes Association. Cardiovascular disease and risk management: standards of medical care in diabetes-2019. [J]. *Diabetes Care*, 2019, 42(suppl 1):S103-S123.
  - [8] Vigay V, Singh KP. Use of dapagliflozin in the management of type 2 diabetes mellitus: a real-world evidence study in Indian patients (FOREFRONT) [J]. *Diabetes Technol Ther*, 2019, 21(8):415-422.
  - [9] Cho YK, Lee J, Kang YM, et al. Clinical parameters affecting the therapeutic efficacy of empagliflozin in patients with type 2 diabetes [J]. *PLoS One*, 2019, 14(8):e0220667.
  - [10] Ishihara H, Yamaguchi S, Nakao I, et al. Ipragliflozin Add-on Therapy to a GLP-1 Receptor Agonist in Japanese Patients with Type 2 Diabetes (AGATE): A 52-Week Open-Label Study [J]. *Diabetes Ther*, 2018, 9(4):1549-1567.
  - [11] Kawamori R, Haneda M, Suzaki K. Empagliflozin as add-on to linagliptin in a fixed-dose combination in Japanese patients with type 2 diabetes: glycaemic efficacy and safety profile in a 52-week, randomized, placebo-controlled trial [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2018, 20(9):2200-2209.
  - [12] Ji L, Han P, Liu Y, et al. Canagliflozin in Asian patients with type 2 diabetes on metformin alone or metformin in combination with sulphonylurea [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2015, 17(1):23-31.
  - [13] Seino Y, Sasaki T, Fukatsu A, et al. Efficacy and safety of luseogliflozin added to insulin therapy in Japanese patients with type 2 diabetes: a multicenter, 52-week, clinical study with a 16-week, double-blind period and a 36-week, open-label period [J]. *Curr Med Res Opin*, 2018, 34(6):981-994.
  - [14] Yang W, Ma J, Li Y, et al. Dapagliflozin as add-on therapy in Asian patients with type 2 diabetes inadequately controlled on insulin with or without oral anti-hyperglycemic drugs: a randomized controlled trial [J]. *J Diabetes*, 2018, 10(7):589-599.
  - [15] Feng M, Lv H, Xu X, et al. Efficacy and safety of dapagliflozin as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(30):e16575.
  - [16] Lim LL, Tan AT, Moses K, et al. Place of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in East Asian subjects with type 2 diabetes mellitus: insights into the management of Asian phenotype [J]. *J Diabetes Complications*, 2017, 31(2):494-503.
  - [17] Filippas-Ntekouan S, Tsimihodimos V, Filippatos T, et al. SGLT-2 inhibitors: pharmacokinetics characteristics and effects on lipids [J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2018, 14(11):1113-1121.
  - [18] Kim MK, Ko SH, Kim BY, et al. 2019 Clinical practice guidelines for type 2 diabetes mellitus in Korea [J]. *Diabetes Metab J*, 2019, 43(4):398-406.
  - [19] Inzucchi SE, Zinman B, Fitchett D, et al. How does empagliflozin reduce cardiovascular mortality? Insights from a mediation analysis of the EMPA-REG OUTCOME trial [J]. *Diabetes Care*, 2018, 41(2):356-363.
  - [20] Vallon V, Thomson SC. Targeting renal glucose reabsorption to treat hyperglycaemia: the pleiotropic effects of SGLT2 inhibition [J]. *Diabetologia*, 2017, 60(2):215-225.
  - [21] Bekki M, Tahara N, Tahara A, et al. Switching dipeptidyl peptidase-4 inhibitors to tofogliflozin, a selective inhibitor of sodium-glucose cotransporter 2 improve arterial stiffness evaluated by cardio-ankle vascular index in patients with type 2 diabetes: a pilot study [J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2019, 17(4):411-420.
  - [22] Lunder M, Janić M, Japelj M, et al. Empagliflozin on top of metformin treatment improves arterial function in patients with type 1 diabetes mellitus [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2018, 17(1):153.
  - [23] Adingupu DD, Göpel SO, Grönros J, et al. SGLT2 inhibition with empagliflozin improves coronary microvascular function and cardiac contractility in prediabetic ob/ob<sup>-/-</sup> mice [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2019, 18(1):16.
  - [24] Kaku K, Lee J, Mattheus M, et al. Empagliflozin and cardiovascular outcomes in Asian patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease—Results from EMPA-REG OUTCOME® [J]. *Circ J*, 2017, 81(2):227-234.
  - [25] Sano M, Takei M, Shiraishi Y, et al. Increased hematocrit during sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor therapy indicates recovery of tubulointerstitial function in diabetic kidneys [J]. *J Clin Med Res*, 2016, 8(12):844-847.
  - [26] Hayashi T, Fukui T, Nakanishi N, et al. Dapagliflozin decreases small dense low-density lipoprotein cholesterol and increases high-density lipoprotein 2-cholesterol in patients with type 2 diabetes: comparison with sitagliptin [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2017, 16(1):149.
  - [27] Mudaliar S, Polidori D, Zambrowicz B, et al. Sodium-glucose cotransporter inhibitors: effects on renal and intestinal glucose transport; from bench to bedside [J]. *Diabetes Care*, 2015, 38(12):2344-2353.
  - [28] 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.
  - [29] Zelniker TA, Wiviott SD, 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.
  - [30] Cai X, Gao X, Yang W, et al. No disparity of the efficacy and all cause mortality between Asian and non-Asian type 2 diabetes patients with SGLT2 inhibitors treatment: a meta-analysis [J]. *J Diabetes Investig*, 2018, 9(4):850-861.
  - [31] Kosiborod M, Lam CSP, Kohsaka S, et al. Cardiovascular events associated with SGLT-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs: The CVD-REAL 2 study [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71(23):2628-2639.
  - [32] Packer M. Reconceptualization of the molecular mechanism by which sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors reduce the risk of heart failure events [J]. *Circulation*, 2019, 140(6):443-445.
  - [33] Bonora BM, Vigili de Kreutzenberg S, Avogaro A, et al. Effects of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin on cardiac function evaluated by impedance cardiography in patients with type 2 diabetes. Secondary analysis of a randomized placebo-controlled trial [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2019, 18(1):106.
  - [34] Garvey WT, van GL, Leiter LA, et al. Effects of canagliflozin versus glimepiride on adipokines and inflammatory biomarkers in type 2 diabetes [J]. *Metabolism*, 2018, 85:32-37.
  - [35] Bailey CJ. Uric acid and the cardio-renal effects of SGLT2 inhibitors [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2019, 21(6):1291-1298.

收稿日期: 2019-09-07