

2 型糖尿病和慢性心力衰竭

毛玉琳^{1,2} 何胜虎²

(1. 扬州大学医学院, 江苏 扬州 225000; 2. 江苏省苏北人民医院心血管内科, 江苏 扬州 225000)

【摘要】糖尿病和心力衰竭均为常见慢性病,其中 2 型糖尿病(T2DM)和慢性心力衰竭(CHF)尤为常见,他们各自有着较高的发病率和死亡率,且两者常共同存在,相互影响。随着冠状动脉疾病、高血压和人口老龄化的增加,两者发病率将持续增长。临床 T2DM 合并 CHF 患者逐渐增加,越来越多临床研究关注 T2DM 合并 CHF 患者药物治疗。现结合最新研究,对两种疾病的相互关系和药物治疗的联系等方面展开论述。

【关键词】2 型糖尿病;慢性心力衰竭;治疗;钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.05.012

Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Heart Failure

MAO Yulin^{1,2}, HE Shenghu²

(1. Medical College of Yangzhou University, Yangzhou 225000, Jiangsu, China; 2. Department of Cardiology, Northern Jiangsu People's Hospital, Yangzhou 225000, Jiangsu, China)

【Abstract】 Diabetes and heart failure are common chronic diseases, of which type 2 diabetes (T2DM) and chronic heart failure (CHF) are particularly common. T2DM and CHF are diseases with high morbidity and mortality, which often co-exist and interact. With the development of aging society, the incidence of T2DM and CHF will continue to increase. Certainly, the number of patients with T2DM and CHF is growing clinically, and more clinical studies are concerned with drug therapy for patients with T2DM and CHF. Now, combining the latest research, this article reviews the relationship between the two diseases and the relationship between drug treatment.

【Key words】 Type 2 diabetes mellitus; Chronic heart failure; Treatment; SGLT-2 inhibitors

2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)和慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)是常见慢性病,其患病率逐年升高,两者之间存在双向关联。大量研究表明,与无 T2DM 患者相比, T2DM 并发 CHF 的患者[包括射血分数降低性心力衰竭(HFrEF)和射血分数保留性心力衰竭(HFpEF)]的临床症状、体征更明显,心功能分级、生活质量及预后更差^[1]。而 CHF 患者中糖尿病发病率比普通人群发病率高,且 CHF 严重影响糖尿病患者预后。故有关 T2DM 合并 CHF 患者药物治疗的研究越来越多,尤其是新型降糖药物[如钠-葡萄糖共转运蛋白 2(SGLT-2)抑制剂]对心血管事件的影响,可能有助于将传统心力衰竭治疗拓展为多元化治疗,具有重要意义。现结合最新研究,对两种疾病的相互关系和药物治疗的联系等方面展开论述。

1 流行病学

全球约 4.15 亿人患有糖尿病, T2DM 占 90% 以上^[2], 患病率 2005—2015 年中增加了 30%^[3]。CHF 全世界患

病人数至少 2 600 万人,中国占 400 多万人^[4]。T2DM 与 CHF 均为常见慢性病,两者常共存, CHF 患者(包括 EFpHF 和 EFrHF)中糖尿病的患病率为 10% ~ 47%, EFpHF 是最常见的心力衰竭类型,大约 45% 的 EFpHF 患者患有糖尿病,在新发 EFpHF 患者中,合并糖尿病的患病率增加尤为显著^[5],且两者存在双向关联,每一种疾病都会独立增加另一种疾病的风险。T2DM 是 CHF 的危险因素, T2DM 的风险增加会导致 CHF 加重^[1],糖化血红蛋白(HbA1c) < 6% 和 HbA1c > 10% 的患者, CHF 发病率随着血糖异常的严重程度从 2.3/1 000(人·年)增加到 11.9/1 000(人·年)^[6]。CHF 是糖尿病严重的血管并发症之一,影响糖尿病预后,在糖尿病患者中, CHF 是比心肌梗死更常见的心血管方面表现。预计在未来 20 年内,随着冠状动脉疾病、高血压和人口老龄化的增加, CHF 的发病率将增加 25%^[7], T2DM 和合并 CHF 患者患病率也将持续增长。

2 CHF 药物治疗对糖尿病患者的影响

2.1 传统 CHF 治疗药物

2.1.1 血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)和血管紧张素Ⅱ受体阻滞剂(ARB)

ACEI 有减少血管收缩、超载诱导的增殖信号,提高缓激肽和前列环素的水平等作用,已被证明可改善症状,降低发病率和死亡率^[8],ESC/EASD 指南建议 HF \neq EF 和 T2DM 患者可用 ACEI^[9]。ARB 能改善心力衰竭预后,相关研究表明 T2DM 组和非 T2DM 组无差异(HR 0.96, $P=0.35$)。虽然 ACEI 和 ARB 对糖尿病患者无明显益处,但在心力衰竭患者治疗中不可或缺,需特别注意高钾血症、肾功能不全和咳嗽等相关副作用,监测血清电解质和肌酐。

2.1.2 β 受体阻滞剂

β 受体阻滞剂能显著降低心力衰竭患者发病率和死亡率,与是否合并 T2DM 无关,目前推荐用药为琥珀酸美托洛尔和卡维地洛,Adam 等^[10]研究显示服用卡维地洛的 HF \neq EF 患者与琥珀酸美托洛尔相比,存活率提高,但卡维地洛相对琥珀酸美托洛尔的有效性有待进一步证明。尽管 β 受体阻滞剂存在导致低血糖和胰岛素敏感性增加可能,但目前研究表明仍是益大于弊,故目前推荐心力衰竭合并糖尿病患者仍推荐使用 β 受体阻滞剂。

2.1.3 利尿剂

利尿剂主要改善症状体征,并不能改善心功能,尚无证据证明其对 T2DM 和 CHF 患者的疗效。

2.1.4 其他

研究表明正性肌力药和硝酸酯类药物等对无论是否合并糖尿病的心力衰竭患者效果均相似^[9]。

2.2 新型心力衰竭治疗药物

2.2.1 沙库巴曲/缬沙坦

沙库巴曲/缬沙坦是沙库巴曲和缬沙坦复合制剂,可抑制脑啡肽酶并阻断 Ang II 1 型受体,使脑啡肽酶降解产生的利钠肽等肽水平升高,能通过降低胰岛素抵抗改善血糖,降低 HbA_{1c}。有研究显示与依那普利单药治疗相比,联合应用沙库巴曲/缬沙坦可降低血压,降低 CHF 住院率,降低心血管和总死亡率(21.8% vs 26.5%, HR 0.80, 95% CI 0.73 ~ 0.87, $P<0.001$)^[11],但合并 T2DM 无明显统计学意义^[12](HR 分别为 0.83 和 0.77, $P=0.40$),无论是否合并 T2DM,沙库巴曲/缬沙坦对心力衰竭患者的益处是肯定的,无研究表明对糖尿病有明显影响,故糖尿病合并心力衰竭患者必要时可用沙库巴曲/缬沙坦。

2.2.2 伊伐布雷定

在 SHIFT 研究中,伊伐布雷定显著降低了糖尿病患者和非糖尿病患者心血管死亡或心力衰竭住院的主要终

点($P=0.57$)。在一项 6 558 例心力衰竭患者(30% 为 T2DM 患者)的大型试验中,伊伐布雷定显示心血管死亡或心力衰竭住院的复合终点显著降低,T2DM 患者和非 T2DM 患者之间无明显统计学意义^[13](校正 HR 1.43, 95% CI 1.23 ~ 1.66, $P<0.01$),和沙库巴曲/缬沙坦类似,无论是否合并 T2DM,在治疗心力衰竭时,伊伐布雷定和沙库巴曲/缬沙坦都是能有效改善心力衰竭预后的药物。

3 血糖治疗对心力衰竭患者的影响

3.1 控制血糖的意义

强化血糖治疗以达到 T2DM 患者的低 HbA_{1c} 目标可降低微血管事件(视网膜病变、肾病和周围神经病变)的长期风险^[14]。有或无糖尿病患者的高血糖与发生心力衰竭风险增加均相关,现有数据表明糖尿病患者的强化血糖控制可降低非致命性心肌梗死的风险,但不能降低全因死亡率和心血管死亡率的风险^[15]。

3.2 降糖药物对 CHF 的影响

3.2.1 对 CHF 负性作用的降糖药物(胰岛素、磺酰脲类、二肽基肽酶-4 抑制剂和噻唑烷二酮类)

3.2.1.1 噻唑烷二酮类药物(thiazolidinedione drugs, TZDs):随机对照试验表明,TZDs 与基线时无心力衰竭患者心力衰竭住院率增加有关。在前瞻性研究 PROactive 中(包括大血管病变的 5 238 例患者),吡格列酮与心血管死亡、心肌梗死或脑卒中风险降低相关,但与对照组相比,心力衰竭事件的风险增加^[16]。同样,纳入 4 447 例无心力衰竭的糖尿病患者的 RECORD 试验(罗格列酮对心脏结局和糖尿病血糖调节的评估),与磺酰脲类药物加二甲双胍相比,罗格列酮组心力衰竭住院或死亡的风险大约增加了一倍。几项 meta 分析也证实,在糖尿病患者中,罗格列酮或吡格列酮治疗心力衰竭的风险增加^[17],目前对于 T2DM 合并心力衰竭患者,指南不推荐使用 TZDs。

3.2.1.2 磺酰脲类药物:在糖尿病和心力衰竭患者的观察性研究中,磺酰脲类药物治疗与二甲双胍或最新药物相比,磺酰脲类药物治疗可能与心力衰竭事件风险增加有关^[18],尽管并非所有研究结果均一致,但磺酰脲类药物存在增加心力衰竭风险的可能,与噻唑烷二酮类药物加重心力衰竭机制相似。

3.2.1.3 二肽基肽酶 4 抑制剂(DDP-4 抑制剂):DDP-4 抑制剂是一种参与胰高血糖素样肽-1(GLP-1)快速降解的酶,可增强肠促胰岛素系统的作用。最近一项纳入 236 项研究的荟萃分析显示,DPP-4 抑制剂的心力衰竭风险高于 GLP-1 受体激动剂(HR 1.22, 95% CI 1.05 ~ 1.42)或 SGLT-2 抑制剂(HR 1.81, 95% CI 1.50 ~ 2.18)^[19]。但 CAROLINA 研究(利格列汀与格列美脲治疗 T2DM 的心血管结局比较)提出在患有相对较早的 T2DM 和心血管疾病风险较高的成年人中,与格列美脲相比,使用利格列

汀可降低复合心血管疾病的发生风险^[20-21]。所以并非所有 DDP-4 抑制剂类都增加心力衰竭风险,研究证明利格列汀和西格列汀可能会对心血管事件有益,对于 T2DM 合并心力衰竭患者可选用。

3.2.1.4 胰岛素:多个回顾性分析和观察研究表明,患有心力衰竭的糖尿病患者使用胰岛素治疗,预后更差,但不能排除其他混杂因素干扰。ORIGIN 试验纳入 12 537 例血糖异常的心力衰竭患者,未发现甘精胰岛素的使用与新发心力衰竭风险的增加有任何关联^[22]。但胰岛素导致水肿(抗利钠素作用)可能会引起心力衰竭加重,如果在无胰岛素情况下可达到适当血糖控制,则其他药物(如二甲双胍和 SGLT-2 抑制剂)是首选。胰岛素目前作为 T2DM 合并 CHF 患者的二、三线治疗。

3.2.2 对 CHF 中性作用的降糖药物

3.2.2.1 α -葡萄糖苷酶抑制剂:相关荟萃分析显示阿卡波糖降低心肌梗死的发生率 64% (95% CI 0.16 ~ 0.80, $P=0.01$), CHF 的发生率降低 45%, 无显著统计学意义 (95% CI 0.21 ~ 1.45, $P=0.23$)。虽然 α -葡萄糖苷酶抑制剂无明显改善心力衰竭的证据,但有动物证据表明这些药物可能改善心脏功能,但目前具体机制尚不明确。

3.2.2.2 GLP-1 受体激动剂:相关荟萃分析显示 GLP-1 受体激动剂治疗对 T2DM 患者的心血管、死亡率和肾脏结局具有有益作用^[23],在体内和人体内均已被证明能减轻动脉粥样硬化负荷、炎症和内皮功能障碍^[24-25]。但在 ELIXA-RCT 试验、LEADER 研究和 SUSTAIN-6 等研究中表明, GLP-1 受体激动剂对心力衰竭合并糖尿病患者住院率无明显影响。

3.2.3 对 CHF 正性作用的降糖药物

3.2.3.1 二甲双胍:以前因乳酸酸中毒的风险禁用,多个观察性研究表明二甲双胍有利于生存获益^[26]。一个纳入 9 项队列研究包括 34 000 例患者的荟萃分析得出结论,二甲双胍与死亡率降低和全因住院率的小幅降低相关,与乳酸酸中毒的风险增加无关。在一项大型和倾向性匹配的观察研究中,二甲双胍组心力衰竭住院风险低于磺脲类药物^[18], DAPA-HF 有关 SGLT-2 抑制剂最新报道之前,二甲双胍曾作为 T2DM 合并 CHF 患者的首选治疗方法^[27],现在二甲双胍地位下降,但仍作为不合并心血管病的 T2DM 单药治疗的首选。

3.2.3.2 SGLT-2 抑制剂:SGLT-2 抑制剂通过胰岛素非依赖性作用方式增加葡萄糖的尿排泄降低葡萄糖,主要作用机制为渗透性利尿,增加尿钠排泄,改善心脏能量代谢,改善心肌重构等。SGLT-2 抑制剂既能减少水钠潴留,减轻心脏前负荷,又能降低血压,改善心脏后负荷,从而有益于心力衰竭患者^[28]。在 EMPA-REG 结果中, SGLT-2 抑制剂恩格列净降低 38% 心血管死亡风险和 35% 心力衰

竭住院风险,同时降低 HbA1c 而不增加低血糖风险^[29-30]。CANVAS 计划也证明 SGLT-2 抑制剂使心力衰竭死亡风险降低 49%, 心力衰竭住院风险降低 36%^[31-32]。

另外几项大型试验正在研究 SGLT-2 抑制剂对已确诊的 HF 患者的潜在益处。EMPEROR-PRESERVED 和 EMPEROR-REDUCED 试验将分别评估恩格列净与安慰剂对 HFpEF 和 HFrEF 临床结果的影响^[33]。DAPA-HF 将评估达格列净(dapagliflozin)与安慰剂对 4 500 例 HFrEF (补充治疗)患者结果的影响, DELIVER 试验将评估达格列净与安慰剂在 HFpEF 中的关系, SOLOIST-WHF 试验将评估索格列净(sotagliflozin) (SGLT-1 和 SGLT-2 抑制剂的组合)对心力衰竭加重且射血分数<50% 患者的作用。前 3 个试验包括患者有或无糖尿病患者,专门评估了 SGLT-2 抑制剂作为无糖尿病患者 CHF 治疗的潜在作用。

目前 DAPA-HF 最新研究结果表明,在 HFrEF 患者标准治疗基础上,达格列净显著降低心血管死亡或心力衰竭恶化(因心力衰竭住院或紧急就诊)风险达 26% (HR 0.74, 95% CI 0.65 ~ 0.85, $P=0.000\ 01$), 其中心血管死亡风险显著下降 18% (HR 0.82, 95% CI 0.69 ~ 0.98, $P=0.03$), 心力衰竭恶化风险显著下降 30% (HR 0.70, 95% CI 0.59 ~ 0.83, $P<0.001$), 在伴或不伴糖尿病患者中保持了结果的一致性^[34]。这是目前首次证实 SGLT-2 抑制剂能改善非糖尿病射血分数降低患者的心血管死亡或心力衰竭恶化的发生风险。这一研究有助于规范心力衰竭药物治疗, SGLT-2 也很可能加入心力衰竭规范化治疗中, 将传统心力衰竭治疗拓展为多元化治疗。

4 小结

T2DM 和 CHF 各自有着相当高的发病率和死亡率, 又常共存, 两者存在双向关联, 相互影响, 一个增加发病率, 另一个恶化预后。治疗需注意心力衰竭药物和降糖药物的影响, 选择对 T2DM 合并 CHF 患者有益的药物, 目前尚无研究显示治疗心力衰竭药物对是否合并 T2DM 有影响。之前, 对于 T2DM 合并 CHF 患者, 降糖药物中二甲双胍为首选, 现研究表明 SGLT-2 抑制剂的优势越发明显, ESC/EASD 联合颁布的 2019 年糖尿病、糖尿病前期与心血管病指南中, 二甲双胍地位下调, SGLT-2 抑制剂受到强烈推荐, 成为 T2DM 合并心血管病单药治疗的首选, 对心力衰竭的规范化治疗具有重要意义。

5 期望

在 T2DM 合并 CHF 患者的流行病学、病理生理学、最佳药物治疗和共病管理策略方面, 尚有许多未回答的问题。需强有力的临床试验和前瞻性的人群研究, 进一步阐明 CHF 患者降糖药物的安全性和有效性; T2DM 和 CHF 都是慢性病, 新的动态或远程监控策略是否有助于实现这一附带效益尚待确定。

参考文献

- [1] Seferovic PM, Petrie MC, Filippatos GS, et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure; a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology[J]. *Eur J Heart Fail*, 2018, 20(5):853-872.
- [2] Chatterjee S, Khunti K, Davies MJ. Type 2 diabetes[J]. *Lancet*, 2017, 389(10085):2239-2251.
- [3] Dunlay SM, Givertz MM, Aguilar D, et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure; a scientific statement from the American Heart Association and the Heart Failure Society of America; this statement does not represent an update of the 2017 ACC/AHA/HFSA heart failure guideline update[J]. *Circulation*, 2019, 140(7):e294-e324.
- [4] Yu Y, Gupta A, Wu C, et al. Characteristics, management, and outcomes of patients hospitalized for heart failure in China; The China PEACE Retrospective Heart Failure Study[J]. *J Am Heart Assoc*, 2019, 8(17):e012884.
- [5] Echouffo-Tcheugui JB, Xu H, DeVore AD, et al. Temporal trends and factors associated with diabetes mellitus among patients hospitalized with heart failure; findings from Get With The Guidelines-Heart Failure registry[J]. *Am Heart J*, 2016, 182:9-20.
- [6] Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study[J]. *BMJ*, 2000, 321(7258):405-412.
- [7] Metra M, Teerlink JR. Heart failure[J]. *Lancet*, 2017, 390(10106):1981-1995.
- [8] Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure; the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC[J]. *Eur J Heart Fail*, 2016, 18(8):891-975.
- [9] Bell DSH, Gonçalves E. Heart failure in the patient with diabetes; epidemiology, aetiology, prognosis, therapy and the effect of glucose-lowering medications[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2019, 21(6):1277-1290.
- [10] Ajam T, Ajam S, Devaraj S, et al. Effect of carvedilol vs metoprolol succinate on mortality in heart failure with reduced ejection fraction[J]. *Am Heart J*, 2018, 199:1-6.
- [11] McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(11):993-1004.
- [12] Kristensen SL, Preiss D, Jhund PS, et al. Risk related to pre-diabetes mellitus and diabetes mellitus in heart failure with reduced ejection fraction; insights from prospective comparison of ARNI with ACEI to determine impact on global mortality and morbidity in heart failure trial[J]. *Circ Heart Fail*, 2016, 9(1):0002560.
- [13] Komajda M, Tavazzi L, Francis BG, et al. Efficacy and safety of ivabradine in patients with chronic systolic heart failure and diabetes; an analysis from the SHIFT trial[J]. *Eur J Heart Fail*, 2015, 17(12):1294-1301.
- [14] Zoungas S, Chalmers J, Neal B, et al. Follow-up of blood-pressure lowering and glucose control in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(15):1392-1406.
- [15] Rodriguez-Gutierrez R, Montori VM. Glycemic control for patients with type 2 diabetes mellitus; our evolving faith in the face of evidence[J]. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2016, 9(5):504-512.
- [16] Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitazone Clinical Trial in macroVascular Events); a randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2005, 366(9493):1279-1289.
- [17] Gilbert RE, Krum H. Heart failure in diabetes; effects of anti-hyperglycaemic drug therapy[J]. *Lancet*, 2015, 385(9982):2107-2117.
- [18] Rounie CL, Min JY, D'Agostino McGowan 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.
- [19] Zheng SL, Roddick AJ, Aghar-Jaffar R, et al. Association between use of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors, glucagon-like peptide 1 agonists, and dipeptidyl peptidase 4 inhibitors with all-cause mortality in patients with type 2 diabetes; a systematic review and meta-analysis[J]. *JAMA*, 2018, 319(15):1580-1591.
- [20] Rosenstock J, Kahn SE, Johansen OE, et al. Effect of linagliptin vs glimepiride on major adverse cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes; the carolina randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2019, 322(12):1155-1166.
- [21] Patomo E, Schneeweiss S, Gopalakrishnan 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.
- [22] Gerstein HC, Jung H, Ryden L, et al. Effect of basal insulin glargine on first and recurrent episodes of heart failure hospitalization; the ORIGIN Trial (Outcome Reduction With Initial Glargine Intervention)[J]. *Circulation*, 2018, 137(1):88-90.
- [23] Kristensen SL, Rorth R, Jhund PS, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes; a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2019, 7(10):776-785.
- [24] von Scholten BJ, Persson F, Rosenlund S, et al. Effects of liraglutide on cardiovascular risk biomarkers in patients with type 2 diabetes and albuminuria; a sub-analysis of a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover trial[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2017, 19(6):901-905.
- [25] Jojima T, Uchida K, Akimoto K, et al. Liraglutide, a GLP-1 receptor agonist, inhibits vascular smooth muscle cell proliferation by enhancing AMP-activated protein kinase and cell cycle regulation, and delays atherosclerosis in ApoE deficient mice[J]. *Atherosclerosis*, 2017, 261:44-51.
- [26] Romero SP, Andrey JL, Garcia-Egido A, et al. Metformin therapy and prognosis of patients with heart failure and new-onset diabetes mellitus. A propensity-matched study in the community[J]. *Int J Cardiol*, 2013, 166(2):404-412.
- [27] Eurich DT, Weir DL, Majumdar SR, et al. Comparative safety and effectiveness of metformin in patients with diabetes mellitus and heart failure; systematic review of observational studies involving 34,000 patients[J]. *Circ Heart Fail*, 2013, 6(3):395-402.
- [28] 高斯德, 李卫萍, 李虹伟. 钠-葡萄糖协同转运蛋白抑制剂与心力衰竭的研究进展[J]. *心血管病学进展*, 2018, 39(5):703-708.
- [29] Fitchett D, Inzucchi SE, Wanner C, et al. Relationship between hypoglycaemia, cardiovascular outcomes, and empagliflozin treatment in the EMPA-REG OUTCOME(R) trial[J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(2):209-217.
- [30] 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.
- [31] Birkeland KI, Jorgensen ME, Carstensen B, et al. Cardiovascular mortality and morbidity in patients with type 2 diabetes following initiation of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs (CVD-REAL Nordic); a multinational observational analysis[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2017, 5(9):709-717.
- [32] 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.
- [33] Abraham WT, Ponikowski P, Brueckmann M, et al. Rationale and design of the EMPERIAL-Preserved and EMPERIAL-Reduced trials of empagliflozin in patients with chronic heart failure[J]. *Eur J Heart Fail*, 2019, 21(7):932-942.
- [34] McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction[J]. *N Engl J Med*, 2019, 140(18):1463-1476.

收稿日期:2019-10-30