

新型降糖药物在心力衰竭中的应用前景

张阳扬 尹德录

(徐州医科大学附属连云港医院心血管内科, 江苏 连云港 222000)

【摘要】 最近在治疗 2 型糖尿病方面取得了重大进展, 几种新的降糖药物在心血管疾病中显示出有益的作用, 特别是在心力衰竭中, 其中一些药物具有很强的安全特性, 具有很强的实际意义, 这些药物包括二肽基肽酶-4 抑制剂、胰高血糖素样肽-1 受体激动剂、钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂等。新型降糖药物在 2 型糖尿病合并心力衰竭的治疗中前景广阔, 是当前研究的热点。现总结新型降糖药物在心力衰竭患者中的作用和安全性的相关临床试验证据。

【关键词】 心力衰竭; 2 型糖尿病; 二肽基肽酶-4 抑制剂; 胰高血糖素样肽-1 受体激动剂; 钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.06.010

Prospect of New Glucose-lowering Drugs in Heart Failure

ZHANG Yangyang, YIN Delu

(Department of Cardiology, Lianyungang Hospital Affiliated to Xuzhou Medical University, Lianyungang 222000, Jiangsu, China)

【Abstract】 Significant advances have been made recently in the treatment of type 2 diabetes mellitus, with several new glucose-lowering drugs showing beneficial effects in cardiovascular disease, particularly in heart failure. Some of them have very strong safety characteristics and have very strong practical significance. These drugs include dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, glucagon-like peptide-1 receptor agonists, and sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors. New hypoglycemic drugs have a promising prospect in the treatment of type 2 diabetes complicated with heart failure, which is the focus of current research. The purpose of this study was to summarize the clinical evidence on the efficacy and safety of novel hypoglycemic drugs in patients with heart failure.

【Key words】 Heart failure; Type 2 diabetes mellitus; Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor; Glucagon-like peptide-1 receptor agonist; Sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitor

2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 是一种全球性慢性疾病, 影响超过 4.5 亿成年人, 亚洲糖尿病患病率占全球一半以上。T2DM 是心力衰竭 (心衰) 的重要危险因素, 在心衰患者中很常见, 占 20% ~ 40%^[1], 并伴有相当高的发病率和死亡率。与无 T2DM 的患者相比, 其症状和生活质量更差, 心衰住院负担更重, 死亡率更高^[2]。大多数数据表明, 适当的血糖控制, 即血红蛋白水平为 7.0% ~ 7.9%, 心衰患者的死亡风险最低^[3]。2016 年 ESC 心衰诊断和治疗指南规定, 应逐步、温和地实现血糖的充分控制, 并证明药物是安全有效的^[4]。心衰患者 T2DM 的整体管理中要注意避免低血糖, 因为低血糖与更高的死亡风险相关, 这也是心衰患者接受胰岛素治疗死亡率增加的原因。因此, 多种新型降糖药的批准上市为临床医生提供了更为广泛有效的治疗选择。现在提倡的降

糖治疗方案不应该仅基于改善血糖控制的潜力, 还应该注重降低心血管疾病风险。多年来, 在改善 T2DM 患者心血管预后方面取得了很大进展; 然而, 就心衰而言, 降低糖尿病患者的风险及减少相关不良结果还比较滞后。现就几种新型降糖药物对心衰的影响进行综述。

1 二肽基肽酶-4 抑制剂

1.1 二肽基肽酶-4 抑制剂的作用机制

肠促胰岛素是一类在肠道生成的具有促胰岛素分泌作用的多肽激素, 在人体内主要包括胰高血糖素样肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) 和葡萄糖依赖性促胰岛素分泌多肽 (glucose-dependent insulintropic polypeptide, GIP)。其中, GLP-1 的作用特点包括: (1) 在餐后生成, 以葡萄糖依赖的方式促进胰岛 β 细胞分泌胰岛素从而降低血糖, 不易诱发低血糖; (2) 抑制胰

岛 α 细胞分泌胰高血糖素;(3)延迟胃排空从而有利于餐后血糖的控制;(4)降低食欲,减少食物的摄入;(5)抑制肠道分泌脂蛋白并可能降低作为心血管疾病危险因子的餐后高血脂,从而具有心脏保护作用;(6)在体外可调节胰岛 β 细胞再生、增殖和存活。二肽基肽酶-4(dipeptidyl peptidase-4, DPP-4)是一种细胞表面的丝氨酸蛋白酶。DPP-4 在肠道中表达最高,可以灭活多种生物活性肽,包括 GLP-1 和 GIP。DPP-4 抑制剂可以使 DPP-4 失活,通过提高 GLP-1 的水平,发挥控制血糖的作用,是目前治疗糖尿病的主攻方向

之一。

目前,已上市多种 DPP-4 抑制剂:西格列汀(Sitagliptin)、维格列汀(Vildagliptin)、沙格列汀(Saxagliptin)、阿格列汀(Alogliptin)、利格列汀(Linagliptin)、吉格列汀(Gemigliptin)和替格列汀(Teneligliptin)等。

1.2 DPP-4 抑制剂与心衰及相关试验

DPP-4 抑制剂有诱发或恶化心衰的潜在效应,可能会增加心衰风险,表 1 列举了 DPP-4 抑制剂治疗糖尿病和心衰患病率的研究。

表 1 DPP-4 抑制剂治疗糖尿病和心衰患病率的研究

	SAVOR-TIMI 53	EXAMINE	TECOS	CARMELINA
药物	Saxagliptin	Alogliptin	Sitagliptin	Linagliptin
完成时间	2013 年	2013 年	2015 年	2018 年
样本量(<i>n</i>)	16 492	5 380	14 671	6 879
研究时间(年)	2.1	1.5	3.0	2.2
心衰患病率(%)	13	28	18	27
心衰入院患病率:药物与安慰剂(%)	3.5 vs 2.8	3.1 vs 2.9	3.1 vs 3.1	2.8 vs 3.0
HR(95% CI)	1.27 (1.07 ~ 1.51)	1.19 (0.90 ~ 1.58)	1.00 (0.81 ~ 1.19)	0.90 (0.74 ~ 1.08)

在心脏安全研究中显示,Saxagliptin 与心衰风险增加有关,未增加心脏事件的数量,与心血管特异性死亡无关。SAVOR-TIMI 53 试验中 Saxagliptin 增加了 27% 心衰入院(95% CI 1.07 ~ 1.51, $P=0.007$)^[5]。本研究的进一步分析显示既往存在或高危心衰者最有可能发生心衰入院,N 末端脑钠肽前体升高和肾小球滤过率 $\leq 60\%$ 增加了 10 ~ 11 个月的心衰入院^[6]。虽然在 TECOS 研究中,Sitagliptin 对心衰住院风险的影响与安慰剂相比无差异,但这一结果可能是由于二甲双胍用量高(81%),胰岛素用量(23%)和噻唑烷二酮用量(2.7%)低所致^[7]。

在 EXAMINE 研究中,使用 Alogliptin 增加了 19% (95% CI 0.89 ~ 1.58, $P=0.22$) 的心衰入院,但是无统计学意义,也未增加其他心脏事件,且既往有心衰病史并不增加心衰的风险(HR 0.94, $P=0.62$)^[8]。在最近的 CARMELINA 试验中,包括伴有动脉粥样硬化性心血管疾病和/或慢性肾脏病的 T2DM 患者,无论有无心衰病史,Linagliptin 不影响心衰入院的风险^[9]。

目前认为,通过增加 GLP-1 水平,DPP-4 抑制剂可增加心肌细胞的环一磷酸腺苷,导致心肌钙超载,从而对心功能产生不利影响^[10]。DPP-4 抑制剂也可增加交感神经活性,促进心肌肥厚,引起心律失常。抑制 DPP-4 会提高基质细胞衍生因子-1(stromal cell-derived factor-1, SDF-1)的水平,而心衰患者 SDF-1 水平已经升高,心肌受体 SDF-1 的表达也增强。心肌释

放 SDF-1 增加了间充质细胞向损伤心肌的迁移,这些间充质细胞可能转化为成纤维细胞而不是心肌细胞,导致心肌纤维化和舒张功能障碍^[11]。据现有数据表明,Saxagliptin、Vildagliptin 不应该用于心衰患者,但建议谨慎使用 Alogliptin。无证据表明 Linagliptin 或 Sitagliptin 会对心衰产生不良结果。

2 GLP-1 受体激动剂

2.1 GLP-1 受体激动剂的作用机制

GLP-1 是回肠内分泌细胞分泌的一种脑肠肽,目前主要作为 T2DM 药物作用的靶点。研究已证实,肠促胰素以葡萄糖浓度依赖性方式促进胰岛 β 细胞分泌胰岛素,并减少胰岛 α 细胞分泌胰高血糖素,从而降低血糖。肠促胰素主要由 GLP-1 和 GIP 组成。正常人在进餐后,肠促胰素开始分泌,进而促进胰岛素分泌,以减少餐后血糖的波动,但对于 T2DM 患者,其“肠促胰素效应”受损,主要表现为进餐后 GLP-1 浓度升高幅度较正常人有所减小,其促进胰岛素分泌以及降血糖的作用并不明显,因此 GLP-1 及其类似物可以作为 T2DM 治疗的一个重要靶点。

GLP-1 从以下几方面发挥降糖作用:GLP-1 具有保护 β 细胞的作用,GLP-1 可作用于胰岛 β 细胞,促进胰岛素的合成和分泌并可刺激胰岛 β 细胞的增殖和分化,抑制胰岛 β 细胞凋亡,增加胰岛 β 细胞数量。此外,GLP-1 还可作用于胰岛 α 细胞,强烈地抑制胰高血糖素的释放,并作用于胰岛 δ 细胞,促进生长抑素

的分泌,生长抑素又可作为旁分泌激素参与抑制胰高血糖素的分泌。并且, GLP-1 促胰岛素分泌作用呈葡萄糖浓度依赖性,即只有在血糖水平升高的情况下, GLP-1 才发挥降糖作用,而在血糖水平正常时,则不会使其进一步降低,是其临床应用安全性的基础与保障。

目前上市的 GLP-1 受体激动剂类药物共有 6 种,即艾塞那肽 (Exenatide)、利西拉来 (Lixisenatide)、利拉鲁肽 (Liraglutide)、阿必鲁肽 (Albiglutide)、度拉鲁肽 (Dulaglutide) 以及索马鲁肽 (Semaglutide)。

表 2 GLP-1 受体激动剂治疗糖尿病和心衰患病率的研究

	LEADER	SUSTAIN-6	ELIXA	EXSCEL
药物	Liraglutide	Semaglutide	Lixisenatide	Exenatide
完成时间	2016 年	2016 年	2015 年	2017 年
样本量 (n)	9 340	3 297	6 068	14 752
研究时间 (年)	3.8	2.1	2.1	3.2
心衰患病率 (%)	18	24	22	16
心衰入院患病率:药物与安慰剂 (%)	4.7 vs 5.3	3.6 vs 3.3	4.0 vs 4.2	3.0 vs 3.1
HR(95% CI)	0.87 (0.73 ~ 1.05)	1.11 (0.77 ~ 1.61)	0.96 (0.75 ~ 1.23)	0.94 (0.78 ~ 1.13)

六项大型心血管结局试验 (CVOTS) 评估了皮下注射用 GLP-1 受体激动剂药物 (Lixisenatide、Liraglutide、Semaglutide、Exenatide、Albiglutide 和 Dulaglutide) 以及 GLP-1 受体激动剂的第一种口服形式的活性药物,即口服 Semaglutide 的心血管安全性^[14]。其中两项 CVOTS:ELIXA^[15] 和 EXSCEL^[16] 发现 Lixisenatide 和 Exenatide 分别对主要的复合结果影响呈中性,与安慰剂相比对心衰住院风险的影响无差异。而在 LEADERS 试验中,Liraglutide 治疗使主要不良心血管事件 (major adverse cardiovascular events, MACE) 的风险降低了 13%,与安慰剂相比,心血管死亡率、全因死亡率和微血管事件的风险显著降低,但心衰住院的风险降低不显著,为 13%^[17]。此外,在 SUSTAIN-6 试验中,皮下注射 Semaglutide 可使主要终点 MACE 的风险降低 26%,但这主要是由于卒中发生率的降低^[18]。

也有研究发现 GLP-1 受体激动剂可能具有保护心肌缺血再灌注损伤的作用。并且,在慢性心衰患者中,输注 GLP-1 可显著改善左心室功能、心功能状态和生活质量。在 172 例 ST 段抬高型心肌梗死患者中,注射 Exenatide 减少了最终梗死面积,这可能对心肌有一定的保护作用^[19]。一项大型回顾性研究显示 GLP-1 受体激动剂使心衰降低了 49% (95% CI 0.34 ~ 0.77, $P=0.02$)^[20]。另一项包括没有糖尿病的慢性稳定心衰患者在内的研究显示,Liraglutide 不影响收缩期左

2.2 GLP-1 受体激动剂与心衰及相关试验

在动物模型中, GLP-1 受体激动剂通过诸如 PI3K、AKT、ERK1/2 和激活 AMPK/内皮细胞/降钙素基因相关肽/PKG 通路减弱缺血后左心室重塑^[12],还可能通过增加心肌葡萄糖摄取改善非缺血性心衰模型的左心室功能。此外, GLP-1 可通过释放心钠素降低血压^[13]。目前的研究结果显示 GLP-1 受体激动剂对心衰的作用可能是中性的。表 2 列举了 GLP-1 受体激动剂治疗糖尿病和心衰患病率的研究。

心室功能,但与严重心脏不良事件的增加有关^[21],因此,对 Liraglutide 用于射血分数降低性心衰 (heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF) 患者提出了一些担忧。最近的 Harmony Outcomes 试验结果显示,服用 Albiglutide,心肌梗死发生率显著降低,主要复合结局的风险降低了 22%,还显示出心血管死亡或心衰住院的复合结局风险更低的趋势^[22]。此外,最近 REWIND 试验显示长效 Dulaglutide 的 3 点 MACE (心血管死亡、心肌梗死和卒中) 风险降低了 12% (12.0% vs 13.4%, HR 0.88, 95% CI 0.79 ~ 0.99),但主要是非致命卒中的风险显著降低^[23]。

到目前为止,认为 GLP-1 受体激动剂对心衰住院风险的影响是中性的,Liraglutide、Albiglutide 和口服 Semaglutide 有降低风险的趋势。然而,在小规模的 HFrEF 患者 GLP-1 受体激动剂试验中发现的副作用值得注意。在确定 GLP-1 受体激动剂在 T2DM 治疗中对心衰患者的作用之前,部分 GLP-1 受体激动剂在 HFrEF 患者中的安全性有待进一步研究。

3 钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂

3.1 钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂的作用机制

钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 (sodium-glucose co-transporter type 2, SGLT-2) 抑制剂可以抑制肾脏对葡萄糖的重吸收,使过量的葡萄糖从尿液中排出,降低血糖。SGLT-2 主要分布在肾脏近曲小管 S1 段,完成肾小球滤过液中 90% 葡萄糖的重吸收,在葡萄糖的重

吸收中起主要的作用。因此, SGLT-2 抑制剂可以阻断近曲小管对葡萄糖的重吸收而通过尿排出多余的葡萄糖, 从而达到降低血糖的目的, 且能带走水分起到利尿的作用。研究发现 SGLT-2 抑制剂可以保护胰岛 β 细胞功能, 在有效降糖的同时, 还可有效减轻体重, 有益于控制血压、降低动脉僵硬度和改善内皮功能。

已上市的 Sgl-2 抑制剂有 7 种, 包括达格列净 (Dapagliflozin)、卡格列净 (Canagliflozin)、伊格列净 (Ipragliflozin)、鲁格列净 (Luseogliflozin)、托格列净 (Tofogliflozin) 和恩格列净 (Empagliflozin)。

3.2 SGLT-2 抑制剂与心衰

SGLT-2 抑制剂不同于其他降糖策略, 从循环系统中清除部分葡萄糖, 降低葡萄糖毒性。除此之外, SGLT-2 抑制剂可以降低尿酸水平, 通过早期利尿剂和长期的代谢作用减轻体重。更重要的是, SGLT-2 抑制剂通过改变心肌基质供应和心肌能量需求来影响心肌代谢^[24]。

SGLT-2 抑制剂降低葡萄糖, 增加游离脂肪酸和酮体 (β -羟丁酸) 水平, 从而改变心肌基质供应^[25]。在

糖尿病患者中, 酮体可能是比脂类更有效的代谢底物^[26]。研究显示 Empagliflozin 增加了 T2DM 的支链氨基酸分解代谢, 而心衰则减少支链氨基酸分解^[27], 但这些作用是否对心肌有临床意义目前尚不清楚。此外, 在糖尿病和心衰中, 细胞膜内 Na^+ 高, 导致能量错配和氧化应激, Empagliflozin 可能通过抑制 Na^+/H^+ 交换器来降低心肌细胞中的 Na^+ , 并可能通过减慢线粒体 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交换增加线粒体 Ca^{2+} , 防止心肌细胞的能量错配和氧化应激, 从而发挥有益的作用, 这也可能对预防心律失常产生影响^[28-29]。在肾脏中, Empagliflozin 通过肾小管-肾小球反馈机制降低肾小球内压: 由于致密斑处 Na^+ 浓度升高, 传入小动脉血管收缩降低肾小球压力, 从而减少蛋白尿并给予肾脏保护^[30], 并通过利尿作用降低血压和心率减轻心脏负荷, 改善动脉硬化, 降低了主动脉和动脉增厚指数以及左室质量^[31-32]。

3.3 SGLT-2 抑制剂与心衰的相关试验

表 3 列举了 SGLT-2 抑制剂治疗糖尿病和心衰患病率的研究。

表 3 SGLT-2 抑制剂治疗糖尿病和心衰患病率的研究

	EMPA-REG	CANVAS	DECLARE
药物	Empagliflozin	Canagliflozin	Dapagliflozin
完成时间	2015 年	2017 年	2018 年
样本量 (n)	7 020	10 142	17 160
研究时间 (年)	3.1	3.6	4.2
心衰患病率 (%)	10	14	10
心衰入院患病率: 药物与安慰剂 (%)	9.4 vs 14.5	5.5 vs 8.7	6.2 vs 8.5
HR (95% CI)	0.65 (0.50 ~ 0.85)	0.67 (0.52 ~ 0.87)	0.73 (0.61 ~ 0.88)

在 EMPA-REG Outcome 试验中, Empagliflozin 降低了 T2DM 心血管死亡、非致死性心肌梗死和非致死性卒中的复合主要终点^[33], 主要是由心血管死亡减少 38% 所致。并且 Empagliflozin 也减少了全因死亡和心衰住院, 特别是心衰住院的风险降低了 35%, 而肾小球滤过率估算值为 $30 \sim 60 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 的患者这种风险降低了 40%。Empagliflozin 的有利作用主要是减少心衰相关事件, 尽管 EMPA-REG 中 10% 的患者在基线时有心衰病史, 但无论是否有心衰, Empagliflozin 对心衰住院和心血管死亡的有益影响是一致的^[34]。不仅如此, 治疗 6 个月后心衰入院的益处已经显现。由于 EMPA-REG Outcome 试验安慰剂组的死亡率和住院率与射血分数保留性心衰 (heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF) 患者试验的死亡率和住院率相似^[35], 推测有更高比例的患者未诊断为心衰, 特别是 HFpEF。然而, 通过其作用模

式, Empagliflozin 可能对 HFrEF 患者也有益。

Canagliflozin 的心血管评估研究 (CANVAS Program) 整合了来自两项随机、双盲、安慰剂对照试验的数据, 评估 Canagliflozin 在 T2DM 合并心血管疾病或高心血管风险患者中的安全性。结果显示其显著降低了 14% 的主要综合预后风险, 降低了 33% 心衰住院的风险 ($HR 0.67, 95\% CI 0.52 \sim 0.87$)^[36]。对 CANVAS 试验的一项辅助分析, 获得了心衰住院时左室射血分数的数据, 发现与 HFrEF 患者相比, HFpEF 患者更可能是女性、高血压、高体重指数或微血管疾病患者。更重要的是, Canagliflozin 降低了所有心衰事件的风险, 对 HFrEF 和 HFpEF 的影响无明显差异^[37]。

最近, Dapagliflozin 对心肌梗死溶栓的影响 (DECLARE TIMI 58) 试验评估了 Dapagliflozin 与安慰剂对主要 T2DM (59%) 一级预防人群心血管结果的影响。尽管 Dapagliflozin 对 3 点 MACE 结果的影响是中

性的,但与安慰剂相比,它在减少心血管死亡或心衰住院的复合效应方面更优($HR\ 0.83, 95\%CI\ 0.73\sim0.95$),这是由于其显著降低了 27% 的心衰住院风险($HR\ 0.73, 95\%CI\ 0.61\sim0.88$),而心血管死亡风险不受影响^[38]。此外,Dapagliflozin 对 HFrEF 研究显示无论有无 T2DM,使用 Dapagliflozin 首次心衰恶化事件的发生($HR\ 0.70, 95\%CI\ 0.59\sim0.83$)以及心血管死亡($HR\ 0.82, 95\%CI\ 0.69\sim0.98$)的风险与安慰剂组相比均降低,且不良事件包括容量减少、肾功能障碍和低血糖的发生,在两组间无差异^[39]。

综上所述,三种不同的 SGLT-2 抑制剂已在多项大型前瞻性随机心脏安全性研究中显示出可减少心衰入院,这三种 SGLT-2 抑制剂可能通过多种机制改善了心衰,未来在 T2DM 合并心衰患者中应用潜力巨大。

4 结论及展望

在过去的 10 年中,T2DM 的管理已经从以预防微血管并发症(视网膜病变、肾病和神经病)的发展为主要目标的优化血糖控制,发展到使用新的降糖药物改善心血管结果,预防心衰住院治疗。近年来,出现的几种新的降糖药物以及许多积极的随机临床试验的开展,为管理 T2DM 患者的心血管风险开辟了一条新的途径。部分试验结果令人惊喜,特别是 SGLT-2 抑制剂,对心血管系统具有良好的安全性和保护作用,有望成为一类有效治疗心衰合并 T2DM 的极具潜力的新型药物。SGLT-2 抑制剂是否可以用于治疗心衰,无论 HFrEF 或 HFpEF,以及有益的心血管效应是否可以扩展到无 T2DM 的心衰患者,仍有待进一步的临床试验。

参考文献

- [1] Seferović 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] Pavlović A, Polovina M, Ristić A, et al. Long-term mortality is increased in patients with undetected prediabetes and type-2 diabetes hospitalized for worsening heart failure and reduced ejection fraction[J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2019, 26(1):72-82.
- [3] Lawson CA, Jones PW, Teece L, et al. Association between type 2 diabetes and all-cause hospitalization and mortality in the UK general heart failure population[J]. *JACC Heart Fail*, 2018, 6(1):18-26.
- [4] Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure[J]. *Eur J Heart Fail*, 2016, 18(8):891-975.
- [5] Špinar J, Šmahelová A. SAVOR-TIMI 53—saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Vnitř Lek*, 2013, 59(11):1003.
- [6] Scirica BM, Braunwald E, Raz I, et al. Heart failure, saxagliptin, and diabetes mellitus: observations from the SAVOR-TIMI 53 randomized trial[J]. *Circulation*, 2014, 130(18):1579-1588.
- [7] Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(3):232-242.
- [8] Zannad F, Cannon CP, Cushman WC, et al. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial[J]. *Lancet*, 2015, 385(9982):2067-2076.
- [9] Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, 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.
- [10] Packer M. Worsening heart failure during the use of DPP-4 inhibitors: pathophysiological mechanisms, clinical risks, and potential influence of concomitant antidiabetic medications[J]. *JACC Heart Fail*, 2018, 6(6):445-451.
- [11] Anderlueh M, Kocic G, Tomovic K, et al. Cross-talk between the dipeptidyl peptidase-4 and stromal cell-derived factor-1 in stem cell homing and myocardial repair: potential impact of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors[J]. *Pharmacol Ther*, 2016, 167:100-107.
- [12] 吉家钗, 陈娟, 符策岗. 利拉鲁肽通过促进自噬减轻去氧肾上腺素诱导的原代大鼠心肌肥厚[J]. *心血管病学进展*, 2019, 40(7):1067-1072.
- [13] Maack C, Lehrke M, Backs J, et al. Heart failure and diabetes: metabolic alterations and therapeutic interventions: a state-of-the-art review from the Translational Research Committee of the Heart Failure Association-European Society of Cardiology[J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(48):4243-4254.
- [14] Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, et al. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(9):841-851.
- [15] Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(23):2247-2257.
- [16] Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al. Effect of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(13):1228.
- [17] Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(4):311-322.
- [18] Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(19):1834-1844.
- [19] Pieber TR, Bode B, Mertens A, et al. Efficacy and safety of oral semaglutide with flexible dose adjustment versus sitagliptin in type 2 diabetes (PIONEER 7): a multicentre, open-label, randomised, phase 3a trial[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2019, 7(7):528-539.
- [20] Velez M, Peterson EL, Wells K, et al. Association of antidiabetic medications targeting the glucagon-like peptide 1 pathway and heart failure events in patients with diabetes[J]. *J Card Fail*, 2015, 21(1):2-8.
- [21] Jorsal A, Kistorp C, Holmager P, et al. Effect of liraglutide, a glucagon-like peptide-1 analogue, on left ventricular function in stable chronic heart failure patients with and without diabetes (LIVE) – a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial[J]. *Eur J Heart Fail*, 2017, 19(1):69-77.
- [22] Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2018, 392(10157):1519-1529.
- [23] Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2019, 394(10193):121-130.

(下转第 607 页)

- refractory decompensated congestive heart failure[J]. *Int Heart J*, 2008, 49(5): 587-595.
- [13] Bayliss RL. Corticosteroids in heart disease[J]. *Br Med J*, 1966, 2(5516): 721-724.
- [14] Damjanic P, Vierhapper H. Permissive action of glucocorticoid substitution therapy on the effects of atrial natriuretic peptide (hANP) in patients with adrenocortical insufficiency[J]. *Exp Clin Endocrinol*, 1990, 95(3): 315-321.
- [15] Liu C, Chen Y, Kang Y, et al. Glucocorticoids improve renal responsiveness to atrial natriuretic peptide by up-regulating natriuretic peptide receptor-A expression in the renal inner medullary collecting duct in decompensated heart failure[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2011, 339(1): 203-209.
- [16] Colombo PC, Ganda A, Lin J, et al. Inflammatory activation; cardiac, renal, and cardio-renal interactions in patients with the cardiorenal syndrome[J]. *Heart Fail Rev*, 2012, 17(2): 177-190.
- [17] Hasselblad V, Gattis Stough W, Shah MR, et al. Relation between dose of loop diuretics and outcomes in a heart failure population; results of the ESCAPE trial[J]. *Eur J Heart Fail*, 2007, 9(10): 1064-1069.
- [18] Ravnan SL, Ravnan MC, Deedwania PC. Pharmacotherapy in congestive heart failure; diuretic resistance and strategies to overcome resistance in patients with congestive heart failure[J]. *Congest Heart Fail*, 2002, 8(2): 80-85.
- [19] Liu C, Liu K. Effects of glucocorticoids in potentiating diuresis in heart failure patients with diuretic resistance[J]. *J Card Fail*, 2014, 20(9): 625-629.
- [20] Liu C, Liu G, Zhou C, et al. Potent diuretic effects of prednisone in heart failure patients with refractory diuretic resistance[J]. *Can J Cardiol*, 2007, 23(11): 865-868.
- [21] Liu C, Chen H, Zhou C, et al. Potent potentiating diuretic effects of prednisone in congestive heart failure[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2006, 48(4): 173-176.
- [22] Erkut ZA, Pool C, Swaab DF. Glucocorticoids suppress corticotropin-releasing hormone and vasopressin expression in human hypothalamic neurons[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998, 83(6): 2066-2073.
- [23] Oakley RH, Cidlowski JA. Glucocorticoid signaling in the heart; a cardiomyocyte perspective[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2015, 153: 27-34.
- [24] 汪汉. 血尿酸与肺动脉高压[J]. *心血管病学进展*, 2018, 39(2): 252-254.
- [25] Dzudie A, Kengne AP, Mbahe S, et al. Chronic heart failure, selected risk factors and co-morbidities among adults treated for hypertension in a cardiac referral hospital in Cameroon[J]. *Eur J Heart Fail*, 2008, 10(4): 367-372.
- [26] Janssens HJ, Janssen M, van de Lisdonk EH, et al. Use of oral prednisolone or naproxen for the treatment of gout arthritis; a double-blind, randomised equivalence trial[J]. *Lancet*, 2008, 371(9627): 1854-1860.
- [27] Liu C, Zhen Y, Zhao Q, et al. Prednisone lowers serum uric acid levels in patients with decompensated heart failure by increasing renal uric acid clearance[J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2016, 94(7): 797-800.

收稿日期: 2019-12-22

(上接第 603 页)

- [24] Ferrannini E, Baldi S, Frascerra S, et al. Renal handling of ketones in response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2017, 40(6): 771-776.
- [25] Joubert M, Jagu B, Montaigne D, et al. The sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor dapagliflozin prevents cardiomyopathy in a diabetic lipodystrophic mouse model[J]. *Diabetes*, 2017, 66(4): 1030-1040.
- [26] Mudaliar S, Aljo S, Henry RR. Can a shift in fuel energetics explain the beneficial cardiorenal outcomes in the EMPA-REG OUTCOME study? A unifying hypothesis[J]. *Diabetes Care*, 2016, 39(7): 1115-1122.
- [27] Kappel BA, Lehrke M, Schütt K, et al. Effect of empagliflozin on the metabolic signature of patients with type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease[J]. *Circulation*, 2017, 136(10): 969-972.
- [28] Baartscheer A, Schumacher CA, Wüst RC, 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.
- [29] Bertero E, Maack C. Calcium signaling and reactive oxygen species in mitochondria[J]. *Circ Res*, 2018, 122(10): 1460-1478.
- [30] Cherney DZ, Perkins BA, Soleymanlou N, et al. Renal hemodynamic effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 1 diabetes mellitus[J]. *Circulation*, 2014, 129(5): 587-597.
- [31] 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.
- [32] Verma S, Garg A, Yan AT, et al. Effect of empagliflozin on left ventricular mass and diastolic function in individuals with diabetes; an important clue to the EMPA-REG OUTCOME trial? [J]. *Diabetes Care*, 2016, 39(12): e212-e213.
- [33] Rosenstein R, Hough A. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2016, 374(11): 1092-1094.
- [34] Fitchett D, Zinman B, Wanner C, et al. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk; Results of the EMPA-REG OUTCOME[®] trial[J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(19): 1526-1534.
- [35] Butler J, Hamo CE, Filippatos G, et al. The potential role and rationale for treatment of heart failure with sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors[J]. *Eur J Heart Fail*, 2017, 19(11): 1390-1400.
- [36] 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.
- [37] Figtree GA, Radholm K, Barrett TD, et al. Effects of canagliflozin on heart failure outcomes associated with preserved and reduced ejection fraction in type 2 diabetes mellitus[J]. *Circulation*, 2019, 139(22): 2591-2593.
- [38] Wiviott SD, Raz I, Sabatine MS. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes reply[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(19): 1881-1882.
- [39] McMurray J, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(21): 1995-2008.

收稿日期: 2019-12-23