

# 维生素 D 与心血管疾病相关性研究进展

史云聪<sup>1,2</sup> 王立立<sup>3</sup> 郭艺芳<sup>1,2</sup>

(1. 河北医科大学研究生院, 河北 石家庄 050000; 2. 河北省人民医院老年病科, 河北 石家庄 050000; 3. 河北省人民医院心血管病科, 河北 石家庄 050000)

**【摘要】**近年来,已有很多研究探讨了维生素 D 与心血管疾病及其危险因素之间的相关性。研究表明维生素 D 通过改善内皮和平滑肌细胞功能,调节血压及心脏功能等机制发挥心血管保护作用。现对维生素 D 与心血管疾病的相关性进行文献复习与讨论。

**【关键词】**维生素 D; 冠状动脉粥样硬化性心脏病; 高血压; 周围血管疾病; 心力衰竭; 心房颤动

**【DOI】**10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.08.011

## Vitamin D and Cardiovascular Disease

SHI Yuncong<sup>1,2</sup>, WANG Lili<sup>3</sup>, GUO Yifang<sup>1,2</sup>

(1. Hebei Medical University Graduate School, Shijiazhuang 050000, Hebei, China; 2. Department of Geriatrics, Hebei People's Hospital, Shijiazhuang 050000, Hebei, China; 3. Department of Cardiovascular Disease, Hebei People's Hospital, Shijiazhuang 050000, Hebei, China)

**【Abstract】**In recent years, there have been lots of human and animal studies on the relationship between vitamin D and cardiovascular disease and its risk factors. Studies have shown that vitamin D plays a cardiovascular protective role by improving endothelial and smooth muscle cell function, and regulating blood pressure and heart function. This article reviews and discusses the relationship between vitamin D and cardiovascular disease.

**【Key words】**Vitamin D; Coronary atherosclerotic heart disease; Hypertension; Peripheral vascular disease; Heart failure; Atrial fibrillation

维生素 D 是一种脂溶性类固醇激素,通过与维生素 D 受体(vitamin D receptor, VDR)结合发挥生理作用。维生素 D 由肝脏 25-羟化酶代谢,再由肾脏 1 $\alpha$ -羟化酶转变为活性形式的骨化三醇。衡量维生素 D 水平的最佳标准是其代谢物 25-羟基维生素 D [25(OH)D]。25(OH)D 及其活性激素形式 1,25-二羟基维生素 D 都是人体生理功能所必需的。其中,25(OH)D 与心血管疾病风险增加相关。1,25-二羟基维生素 D 与特定的核受体 VDR 结合。VDR 在血管组织中表达,直接影响血管组织的钙内流、肌肉松弛和舒张功能,具有抑制心肌肥厚与抗心力衰竭的潜在作用。维生素 D 大部分在太阳紫外线辐射作用下的体内合成(80%~100%),小部分从摄入食物中获得。维生素 D 缺乏与多种慢性疾病及其危险因素有关,包括肌肉骨骼相关疾病(佝偻病与骨质疏松)和非骨骼

并发症(如心血管疾病)。在这篇综述中,将进一步阐述维生素 D 与心血管疾病及其危险因素之间的联系。

### 1 维生素 D 与冠状动脉粥样硬化性心脏病

大量临床证据表明,血清维生素 D 水平与冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)发生风险呈负相关。冠心病的主要病理生理特点是动脉粥样硬化的发展。维生素 D 影响冠心病的机制主要涉及免疫炎症、血脂异常、甲状旁腺激素水平以及遗传基因等几个方面。(1)免疫炎症:慢性炎症贯穿于动脉粥样硬化发生、发展的各个环节,动脉粥样硬化就是一种炎症性疾病<sup>[1]</sup>。在动物模型中,维生素 D 可有效抑制动脉粥样硬化的发生。在载脂蛋白 E 缺陷小鼠中,给予骨化三醇可通过增加调节性 T 细胞亚群、减少树突状细胞分化或激活 VDR 来减缓动脉粥样硬化的发展,还可以通过减少巨噬细胞聚集、促进胆固醇外流对载脂蛋白 E

缺陷小鼠产生抗动脉粥样硬化作用<sup>[2]</sup>。维生素 D 通过抑制炎症细胞因子释放、阻止泡沫细胞形成发挥抗炎作用,从而对动脉粥样硬化发挥保护作用。(2) 血脂异常:血脂异常是冠心病常见的危险因素。维生素 D 与胆固醇代谢密切相关,因为它们具有共同的前体 7-脱氢胆固醇,将 7-脱氢胆固醇转化为胆固醇的酶被认为是维生素 D 水平的调节因子。维生素 D 促进高密度脂蛋白颗粒形成并调节载脂蛋白 A-1,增加胆固醇转运并改善脂质分布。血清维生素 D 水平与总胆固醇、低密度脂蛋白和甘油三酯水平呈负相关,与高密度脂蛋白呈正相关。(3) 调节甲状旁腺激素:维生素 D 可能通过调节甲状旁腺激素水平对冠心病发生产生影响。高水平的甲状旁腺激素与心肌肥厚、内皮功能障碍和脂解抑制有关。VDR 刺激导致甲状旁腺激素水平下调,从而降低这些危险因素的发生。(4) 遗传基因:Kiani 等<sup>[3]</sup>发现 VDR rs1544410G>A 多态性基因型和等位基因在冠心病患者染色体中的分布明显增高,并且增加了冠心病的发生风险。研究表明,rs1544410 位点 VDR 基因的等位基因可作为预测冠心病发展的标记。Dziedzic 等<sup>[4]</sup>进行的研究显示,急性冠脉综合征患者 25(OH)D 水平明显低于稳定性冠心病患者。有心肌梗死病史的患者体内维生素 D 含量较低。一项研究分析了 4 114 例怀疑有稳定型心绞痛的患者的血浆样本显示,当 25(OH)D 浓度 < 42.5 nmol/L 时,患者的全因和心血管疾病死亡率增加,当浓度 > 100 nmol/L 时,全因死亡率增加。由此认为血清 25(OH)D 浓度与疑似稳定型心绞痛患者心血管死亡率呈负相关,与全因死亡率呈非线性(U 型)相关<sup>[5]</sup>。以上研究提示维生素 D 和 VDR 在冠心病中发挥重要作用。

## 2 维生素 D 与高血压

维生素 D 通过多种机制在血压调节中发挥重要作用,主要包括:体液调节、激素水平调节和氧化应激反应等方面。(1) 体液调节:肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)是血压调控的关键机制,因此 RAAS 功能的改变会促进高血压的发生并增加心血管事件的风险。维生素 D 通过抑制肾素基因启动子环磷酸腺苷反应元件的活性直接阻断肾素的表达,从而抑制 RAAS。低血清 25(OH)D 水平促进人类 RAAS 的激活。VDR 基因多态性的高血压个体 RAAS 活性上调,导致血管收缩和心肌肥大。因此维生素 D 可通过降低血管阻力和血管收缩来减少高血压的发生。(2) 激素水平变化:维生素 D 缺乏引起的甲状旁腺激素升高可增强交感神经活动,增加醛固酮分泌,并且可调节血管平滑肌中

的钙转运,从而导致高血压的发生。(3) 氧化应激:维生素 D 可调节内皮细胞和血管平滑肌细胞的增殖。内皮功能障碍在高血压中起着关键作用。氧化应激引起 NO 的生物利用度降低,从而使血管内皮依赖性舒张功能下降,随年龄增长引起的维生素 D 缺乏,因下调血管内皮功能而增加高血压的发病率。Meta 分析显示,补充维生素 D 后收缩压和舒张压略有下降,但如果不受基线 25(OH)D 浓度的影响,每日维生素 D 补充剂量  $\geq 4\ 000$  IU,连续服用  $\geq 6$  个月,使 25(OH)D  $\geq 86$  nmol/L,降压效果可能更明显<sup>[6]</sup>。据报道,新西兰 50~84 岁的成年人,一年内每月补充维生素 D 10 万 IU,基线 25(OH)D 浓度 < 50 nmol/L 的受试者血压显著下降<sup>[7]</sup>。综上,维生素 D 缺乏可增加高血压发生风险。

## 3 维生素 D 与周围血管疾病

周围血管疾病(peripheral vascular disease, PVD)主要包括主动脉瘤、血栓性静脉炎和动脉硬化闭塞症等。临床观察试验表明,维生素 D 缺乏与 PVD 发生风险增大有关。维生素 D 与 PVD 形成的相关性主要涉及内皮细胞与功能障碍、动脉粥样硬化、动脉弹性和钙化、表观基因影响等相关机制。(1) 内皮细胞与功能障碍:维生素 D 的主要血管保护作用在于它能够上调 NO 活性,从而调节 RAAS。血管平滑肌细胞和内皮细胞上的 VDR 表达使维生素 D 可能在调节血管功能中发挥作用。骨化三醇能降低人糖化白蛋白诱导的成纤维细胞产生白介素(interleukin, IL)-6 和 IL-8,从而使腹主动脉瘤中的成纤维细胞在维持基质完整性中更好地发挥潜在保护作用<sup>[8]</sup>。(2) 动脉粥样硬化影响:维生素 D 可促进抗动脉粥样硬化单核/巨噬细胞亚型的表达,并下调内皮细胞、血管平滑肌细胞等动脉粥样硬化发生的各种细胞分子的产生,这提示维生素 D 在保护血管防止发生动脉粥样硬化中的作用。(3) 动脉弹性和血管钙化:广泛的血管钙化是 PVD 的一个常见表现,血管动脉中膜钙化与脉压升高和动脉顺应性有关<sup>[9]</sup>。血管弹性是心血管发病率和死亡率的预测因素,维生素 D 的缺乏也与血管弹性有关。25(OH)D<sub>3</sub>与内皮功能障碍和动脉弹性的参数之间呈负相关关系,提示维生素 D 缺乏在 PVD 形成中的作用。(4) 表观基因调节:DNA 甲基化的改变会导致基因表达的异常和基因组完整性的破坏,从而促进 PVD 的发展。DNA 甲基化的改变也与维生素 D 介导的一些基因的表达调控有关。维生素 D 下游信号通路(如 Wnt/ $\beta$ -catenin)中基因表达改变在腹主动脉瘤发生发展中起关键作用。Meta 分析表明,PVD 患者血清 25(OH)D 浓度比正常人低 5.5 nmol/L。此外,血清

25(OH)D 浓度为 50 ~ 75 nmol/L 的患者 PVD 发生率比浓度 >75 nmol/L 者高 10%, 而浓度 <50 nmol/L 的患者 PVD 的发生率为 48%<sup>[10]</sup>。因此, 维持最佳的血清维生素 D 水平不仅可以调节钙稳态, 更可以降低心血管疾病发生的风险, 减少 PVD 的发生。未来明确维生素 D 与 PVD 形成之间的关系及相关机制将可能为 PVD 的治疗寻找新靶点。

#### 4 维生素 D 与其他心血管疾病的关系

维生素 D 缺乏与心肌梗死后心力衰竭以及新发心力衰竭有关。维生素 D 通过抗炎、抗凋亡和抗纤维化等机制减少心力衰竭的发生。低水平的维生素 D 和甲状旁腺功能减退可引起心肌重构和心力衰竭恶化。因此, 维生素 D/甲状旁腺激素轴与可溶性抑制致瘤性 2 受体在调节心脏炎症和纤维化的相互关系时, 也可能控制心力衰竭的进展。一项纳入 261 例心力衰竭患者的意大利队列研究评估心血管结果显示, 心力衰竭患者的平均血清 25(OH)D 水平显著低于健康人, 血清 25(OH)D <63.6 nmol/L 的心力衰竭患者维生素 D 缺乏症患病率较高, 这也是心力衰竭患者生存率降低的原因之一<sup>[11]</sup>。Molisani 研究以 19 092 例无心力衰竭患者为对象, 对血清维生素 D 水平和住院发生心力衰竭事件的完整数据进行了分析。结果发现, 维生素 D 正常组 ( $\geq 95.4$  nmol/L)、不足组 (31.8 ~ 92.2 nmol/L) 和缺乏组 (<31.8 nmol/L) 心力衰竭发生率分别为 1.6%、2.9% 和 5.3%。经多变量分析后, 维生素 D 缺乏组比正常组的个体患心力衰竭的风险更高。对亚临床炎症因素的进一步调整并未明显改变维生素 D 缺乏与心力衰竭之间的联系。因此得出在先前未诊断为心力衰竭的人群中, 血清维生素 D 缺乏与心力衰竭的住院风险显著相关, 与心力衰竭的常见危险因素或炎症标志物无关<sup>[12]</sup>。炎症、氧化应激和 RAAS 在心房颤动的发病机制中起着至关重要的作用。低维生素 D 状态可增加 C 反应蛋白的合成, 从而增加心房颤动的风险。RAAS 在心肌和电重构中扮演着关键角色, 抑制 RAAS 可能降低新发心房颤动的风险。维生素 D 的抗炎和抗氧化特性及其与心肌细胞 VDR 的结合以及 RAAS 的负调节过程介导炎症的改善和减少心房颤动发生率, 这些发现表明维生素 D 在心房颤动中具有保护作用。Liu 等<sup>[13]</sup>发表的 meta 分析发现, 血清维生素 D 缺乏与普通人群心房颤动和冠状动脉旁路移植术后患者心房颤动风险增加有关。低水平的维生素 D 与阵发性心房颤动患者左心房纤维化程度和心房颤动冷冻消融后复发以及冠状动脉旁路移植术后密切相关<sup>[14]</sup>, 这些研究表明, 维生素 D 可能参与心力衰竭和心房颤动等心血管疾病的发展。

#### 5 补充维生素 D 对心血管疾病的影响

多项研究旨在评价补充维生素 D 对心血管疾病和死亡率的影响。一项大型的有关维生素 D 和海洋 n-3 脂肪酸的随机对照试验, 纳入了 25 871 例健康参与者, 在 5.3 年的中位随访期内, 每天补充 2 000 IU 维生素 D3 未能降低心血管死亡率<sup>[15]</sup>, 这可能是因为受试者中基线血清 25(OH)D 水平 (97.9 nmol/L) 相对较高和随访持续时间不足引起的。Gaksch 等<sup>[16]</sup>对 8 项前瞻性研究结果的汇总分析发现, 25(OH)D 水平 <30 nmol/L 时心血管疾病死亡率最高。另一项荟萃分析报告了 25(OH)D 浓度 <37 nmol/L 时心血管事件和心血管疾病死亡风险呈非线性急剧增加趋势。血清 25(OH)D 水平每增加 31.8 nmol/L, 心血管死亡率下降 12%。因此, 对于基线 25(OH)D 浓度 <30 nmol/L 的人群, 补充维生素 D 对降低心血管疾病风险的影响最大<sup>[17]</sup>。多项前瞻性队列研究和随机对照研究表明, 25(OH)D 浓度 >30 nmol/L 时, 补充维生素 D 对心血管系统无有益的效应。因此, 为预防疾病, 提高普通人群中维生素 D 的水平, 应首先对 25(OH)D 水平较低 ( $\leq 30$  nmol/L) 的个体进行补充。而对于其他人群可以通过摄入富含维生素 D 较多的食物以及增加日照时间来提高维生素 D 的水平。此外, 在普通人群中实施维生素 D 食品强化方案之前, 如果皮肤合成维生素 D 低或不能合成, 每天补充 600 ~ 800 IU 维生素 D 可防止血清 25(OH)D 浓度 <30 nmol/L。因此, 只有当每日补充维生素 D 剂量设定为官方膳食参考摄入量 800 IU 之内时, 将维生素 D 制剂视为膳食补充剂似乎才最有意义。

#### 6 小结

综上所述, 维生素 D 不仅是一种在人体内具有广泛作用的多功能类固醇激素, 还是心血管系统众多细胞成分的关键调节因子, 可影响细胞功能、氧化应激和炎症反应。通过 VDR 可以对多种生物系统 (包括心血管系统) 发挥显著的细胞学作用。维生素 D 缺乏可作为心血管疾病严重程度的预测指标。今后, 维生素 D/VDR 系统不仅是心血管疾病的有效治疗靶点, 将可能成为更多炎症性疾病的潜在治疗策略之一。

#### 参考文献

- [1] 胥雪莲, 何川. 炎症与动脉粥样硬化[J]. 心血管病学进展, 2015, 36(5): 634-637.
- [2] Xiang W, Hu ZL, He XJ, et al. Intravenous transfusion of endothelial progenitor cells that overexpress vitamin D receptor inhibits atherosclerosis in apoE-deficient mice[J]. *Biomed Pharmacother*, 2016, 84: 1233-1242.
- [3] Kiani A, Mohamadi-Nori E, Vaisi-Raygani A, et al. Vitamin D-binding protein and vitamin D receptor genotypes and 25-hydroxyvitamin D levels are associated



- with development of aortic and mitral valve calcification and coronary artery diseases[J]. *Mol Biol Rep*, 2019, 46(5):5225-5236.
- [4] Dziedzic EA, Gąsior JS, Pawłowski M, et al. Association of vitamin D deficiency and degree of coronary artery disease in cardiac patients with type 2 diabetes[J]. *J Diabetes Res*, 2017, 2017:3929075.
  - [5] Degerud E, Nygard O, de Vogel S, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D and mortality in patients with suspected stable angina pectoris[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2018, 103(3):1161-1170.
  - [6] Mirhosseini N, Rainsbury J, Kimball SM. Vitamin D supplementation, serum 25(OH)D concentrations and cardiovascular disease risk factors: a systematic review and meta-analysis[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2018, 5:87.
  - [7] Shlyter JD, Camargo CA Jr, Stewart AW, et al. Effect of monthly, high-dose, long-term vitamin D supplementation on central blood pressure parameters: a randomized controlled trial substudy [J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(10):e006802.
  - [8] Elenkova M, Tipton DA, Karydis A, et al. Vitamin D attenuates human gingival fibroblast inflammatory cytokine production following advanced glycation end product interaction with receptors for AGE[J]. *J Periodontal Res*, 2019, 54(2):154-163.
  - [9] Reiss AB, Miyawaki N, Moon J, et al. CKD, arterial calcification, atherosclerosis and bone health: inter-relationships and controversies[J]. *Atherosclerosis*, 2018, 278:49-59.
  - [10] Iannuzzo G, Forte F, Lupoli R, et al. Association of vitamin D deficiency with peripheral arterial disease: a meta-analysis of literature studies [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2018, 103(6):2107-2115.
  - [11] Saponaro F, Saba A, Frascarelli S, et al. Vitamin D measurement and effect on outcome in a cohort of patients with heart failure[J]. *Endocr Connect*, 2018, 7(9):957-964.
  - [12] Costanzo S, de Curtis A, di Castelnuovo A, et al. Serum vitamin D deficiency and risk of hospitalization for heart failure: prospective results from the Moli-sani study[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2018, 28(3):298-307.
  - [13] Liu X, Wang W, Tan Z, et al. The relationship between vitamin D and risk of atrial fibrillation: a dose-response analysis of observational studies[J]. *Nutr J*, 2019, 18(1):73.
  - [14] Canpolat U, Aytemir K, Hazirolan T, et al. Relationship between vitamin D level and left atrial fibrosis in patients with lone paroxysmal atrial fibrillation undergoing cryoballoon-based catheter ablation [J]. *J Cardiol*, 2017, 69(1):16-23.
  - [15] Manson JE, Cook NR, Lee IM, et al. Vitamin D supplements and prevention of cancer and cardiovascular disease[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(1):33-44.
  - [16] Gaksch M, Jorde R, Grimnes G, et al. Vitamin D and mortality: individual participant data meta-analysis of standardized 25-hydroxyvitamin D in 26916 individuals from a European consortium[J]. *PLoS One*, 2017, 12(2):e0170791.
  - [17] Zhang R, Li B, Gao X, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and the risk of cardiovascular disease: dose-response meta-analysis of prospective studies[J]. *Am J Clin Nutr*, 2017, 105(4):810-819.

收稿日期:2019-12-23

## (上接第 789 页)

- [10] Stanley WC, Recchia FA, Lopaschuk GD. Myocardial substrate metabolism in the normal and failing heart[J]. *Physiol Rev*, 2005, 85(3):1093-1129.
- [11] 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.
- [12] Ferrannini E, Baldi S, Frascerra S, et al. Shift to fatty substrate utilization in response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in subjects without diabetes and patients with type 2 diabetes[J]. *Diabetes*, 2016, 65(5):1190-1195.
- [13] Häring HU, Merker L, Seewaldt-Becker E, et al. Empagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Diabetes Care*, 2014, 37(6):1650-1659.
- [14] Weidmann P, Ferrari P. Central role of sodium in hypertension in diabetic subjects[J]. *Diabetes Care*, 1991, 14(3):220-232.
- [15] 高斯德, 李卫萍, 李虹伟, 等. 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.
- [16] Lytvyn Y, Bjornstad P, Udell JA, et al. Sodium glucose cotransporter-2 inhibition in heart failure: potential mechanisms, clinical applications, and summary of clinical trials[J]. *Circulation*, 2017, 136(17):1643-1658.
- [17] 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.
- [18] Baartscheer A, Schumacher CA, Wüst RC, et al. Empagliflozin decreases myocardial cytoplasmic Na<sup>+</sup> through inhibition of the cardiac Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger in rats and rabbits[J]. *Diabetologia*, 2017, 60(3):568-573.
- [19] Liu T, Takimoto E, Dimaano VL, et al. Inhibiting mitochondrial Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup> exchange prevents sudden death in a Guinea pig model of heart failure[J]. *Circ Res*, 2014, 115(1):44-54.
- [20] Bertero E, Prates Roma L, Ameri P, et al. Cardiac effects of SGLT2 inhibitors: the sodium hypothesis[J]. *Cardiovasc Res*, 2018, 114(1):12-18.
- [21] Feldman-Billard S. Comment on Kaul. Mitigating cardiovascular risk in type 2 diabetes with antidiabetes drugs: a review of principal cardiovascular outcome results of EMPA-REG OUTCOME, LEADER, and SUSTAIN-6 trials [J]. *Diabetes Care*, 2017, 40(12):e174.
- [22] 包丽雯, 李勇. SGLT2 抑制剂恩格列净心血管保护作用及研究——EMPA-HEART Cardiolink 6 研究简评[J]. *中国糖尿病杂志*, 2019, 27(7):557-560.
- [23] Filippatos TD, Tsimihodimos V, Elisaf MS. Mechanisms of blood pressure reduction with sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2016, 17(12):1581-1583.
- [24] Maliha G, Townsend RR. SGLT2 inhibitors: their potential reduction in blood pressure[J]. *J Am Soc Hypertens*, 2015, 9(1):48-53.
- [25] Prasad M, Matteson EL, Herrmann J, et al. Uric acid is associated with inflammation, coronary microvascular dysfunction, and adverse outcomes in postmenopausal women[J]. *Hypertension*, 2017, 69(2):236-242.
- [26] Tanaka T, Milaneschi Y, Zhang Y, et al. A double blind placebo controlled randomized trial of the effect of acute uric acid changes on inflammatory markers in humans: a pilot study[J]. *PLoS One*, 2017, 12(8):e0181100.
- [27] Cheeseman C. Solute carrier family 2, member 9 and uric acid homeostasis[J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2009, 18(5):428-432.
- [28] Ridderstråle M, Andersen KR, Zeller C, et al. Comparison of empagliflozin and glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 104-week randomized, active-controlled, double-blind, phase 3 trial[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2014, 2(9):691-700.
- [29] Vallon V, Thomson SC. Targeting renal glucose reabsorption to treat hyperglycaemia: the pleiotropic effects of SGLT2 inhibition[J]. *Diabetologia*, 2017, 60(2):215-225.
- [30] Matsutani D, Sakamoto M, Kayama Y, et al. Effect of canagliflozin on left ventricular diastolic function in patients with type 2 diabetes[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2018, 17(1):73.
- [31] 杨杰孚. 心力衰竭药物治疗进展[J]. *心电与循环*, 2019, 38(5):367-371.

收稿日期:2020-03-01