

## · 综述 ·

## SGLT2i 恩格列净对 2 型糖尿病患者心脏保护作用的研究进展

吴易航 张宇辉 张健

(中国医学科学院 北京协和医学院 阜外医院心力衰竭中心 国家重点实验室, 北京 100037)

**【摘要】** 钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂(SGLT2i)恩格列净是一种新型降血糖药物,通过抑制肾脏近端小管 SGLT2 对葡萄糖的重吸收而使血糖降低,适用于治疗 2 型糖尿病。越来越多的证据显示 SGLT2i 在降低血糖的同时,对患者心血管系统具有保护作用,已经发表的 EMPA-REG OUTCOME 试验证明,恩格列净可降低 2 型糖尿病患者的心血管死亡率,降低心力衰竭住院率及全因死亡。现就其对心脏保护作用做一阐述。

**【关键词】** 恩格列净;钠-葡萄糖协同转运蛋白 2;心脏保护;2 型糖尿病

**【DOI】** 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.08.001

## Cardiovascular Protection of SGLT2i Empagliflozin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

WU Yihang, ZHANG Yuhui, ZHANG Jian

(State Key Laboratory of Cardiovascular Disease, Heart Failure Center, Fuwai Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100037, China)

**【Abstract】** Empagliflozin (SGLT2i), a new type of hypoglycemic drug, which inhibits the reabsorption of glucose by the proximal tubular sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) to reduce the blood glucose level, is suitable for the treatment of type 2 diabetes mellitus (T2DM). More and more evidences show that SGLT2 has protective effects on cardiovascular system while lowering blood glucose. EMPA-REG OUTCOME test has proved that empagliflozin can reduce cardiovascular mortality, hospitalization rate of heart failure and all-cause death in T2DM patients. This article describes its protective effects on the heart.

**【Key words】** Empagliflozin; Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors; Cardiovascular protection; Type 2 diabetes mellitus

目前中国糖尿病患者人数超过 1.1 亿,全球糖尿病患者已达 4.15 亿,预计到 2040 年将分别到达 1.5 亿和 6.42 亿。糖尿病是血管病变、心室重塑以及心功能恶化的重要危险因素,合并糖尿病的心力衰竭(心衰)患者住院或死亡的风险明显增加<sup>[1]</sup>,提示糖尿病是心衰预后不良的重要原因<sup>[2]</sup>。因此,在降低糖尿病患者血糖的同时,保护心血管系统,防治心衰至关重要。

钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂(sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors, SGLT2i)恩格列净降糖作用独立于  $\beta$  细胞以外的非依赖胰岛素的分泌,降糖同时兼具降压、降脂、降尿酸、控制体重以及心肾保护作用,

在众多降糖药物领域中独树一帜。EMPA-REG OUTCOME 试验带来的心血管获益结果令人鼓舞,开启了治疗 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)合并心血管疾病患者的新篇章,具有里程碑式的意义<sup>[3]</sup>。

### 1 传统降糖药物与 SGLT2i 恩格列净

传统降糖药物包括双胍类、磺脲类和格列奈类等,均是以胰岛素为靶点实现降糖作用;胰高血糖素样多肽-1 受体激动剂和二肽基肽酶-IV 抑制剂是基于肠促胰素的降糖药物应用于临床,上述几种药物取得了较好的降糖效果。由于糖尿病的危害涉及全身,特别是累及心脏而导致的心血管恶性事件,使糖尿病的

通信作者:张宇辉, E-mail: yuhuizhangjoy@126.com

张健, E-mail: fwzhanglian62@126.com

治疗目的不仅是单纯的降低血糖,而且在控制血糖的同时使心血管系统更多获益。传统降糖药在心血管获益方面目前尚未见更多证据报导。UKPDS 研究<sup>[4]</sup>随访 10 年后,结果证实二甲双胍可显著降低患者心肌梗死风险和全因死亡,但在防止心衰进展方面无显著影响。SAVOR-TIMI53 研究<sup>[5]</sup>发现二肽基肽酶-IV 抑制剂沙格列汀与心衰住院风险增加有关,因此不推荐用于有心衰风险(或有心衰病史)的糖尿病患者的治疗。LEADER 研究(利拉鲁肽)<sup>[6]</sup>和 SUSTAIN-6 研究(索马鲁肽)<sup>[7]</sup>可以为糖尿病患者带来心血管获益,但心衰方面获益无显著影响,故而胰高血糖素样多肽-1 受体激动剂对心衰住院患者的治疗推荐是可考虑用于糖尿病心衰患者。

钠-葡萄糖协同转运蛋白(sodium-glucose cotransporters, SGLT)在人体内广泛存在,其中 SGLT2 主要分布在肾脏近端肾小管的管腔侧细胞膜上,负责肾小管 90% 葡萄糖的重吸收,其余 10% 由分布在肾小管远端的 SGLT1 重吸收,因此尿中不含葡萄糖<sup>[8]</sup>。当体内血糖负荷增加超过肾糖阈值范围(血糖浓度达到 10.0 mmol/L),则出现尿糖。恩格列净主要抑制 SGLT2,抑制肾脏近端肾小管内葡萄糖重吸收,使尿糖及尿钠排出增加,从而达到降糖目的,减轻高糖毒性,维持体内葡萄糖稳态。SGLT2i 恩格列净的降糖作用完全独立于  $\beta$  细胞以外的非依赖胰岛素分泌<sup>[9]</sup>,不受限于胰岛素水平、胰岛素抵抗及胰腺功能,其在降糖以外的心脏保护作用也充分显示。2015 年欧洲糖尿病年会公布的关于 SGLT2i 恩格列净的大型临床试验即 EMPA-REG OUTCOME 试验<sup>[3]</sup>结果发现:恩格列净在标准治疗基础之上降低 T2DM 合并心血管疾病的事件和肾脏风险,其主要终点事件(心血管死亡、非致命性心肌梗死和脑卒中)较安慰剂组下降 14% ( $P=0.04$ )。在对比次要终点中发现:全因死亡情况安慰剂组下降 32% ( $P<0.001$ ),心血管死亡下降 38% ( $P<0.001$ ),心衰住院较安慰剂组下降 35% ( $P=0.002$ ),肾脏风险下降 32% ( $P<0.001$ )。心血管结局和死亡的降低在各亚组和分析人群均一致,因此恩格列净是一个全新作用靶点具有心脏保护作用的降糖药物。

## 2 SGLT2i 恩格列净对 T2DM 患者心脏保护作用的机制

### 2.1 恩格列净改善心肌细胞能量代谢

心肌的能量供应 95% 来自于线粒体的氧化代谢,5% 来自于糖酵解,心肌细胞线粒体氧化代谢底物中游离脂肪酸占 60% ~ 70%,葡萄糖占 30%,另外还有少量乳酸、酮体、糖原和氨基酸等<sup>[10]</sup>。正常情况下,心肌根据代谢底物情况选择供能物质,以保障心脏功能

正常而不发生心衰。当体内血糖高于正常标准,人体长期处于慢性高血糖状态下,心脏能量的供应由脂肪酸变为葡萄糖时,心肌细胞葡萄糖超载,高糖毒性作用导致心肌细胞代谢异常,从而诱发心衰。Joubert 等<sup>[11]</sup>用小鼠制作了高糖代谢型心肌病(seipin 基因敲除,SKO)模型,观察 14 周后发现 SKO 小鼠出现肥厚型心肌病、左室舒张功能障碍以及心电图 QT 间期延长等,提示高糖毒性对心功能的损害。在心衰时,患者的心肌细胞能量的代谢方式会发生改变。SGLT2i 可以增加酮体  $\beta$ -羟丁酸的产生, $\beta$ -羟丁酸被假设为“超级燃料”,这一燃料为衰弱的心肌提供新的能量来源,“超级燃料”被心脏氧化后可以改善衰竭的心脏功能。一项入组 66 例 T2DM 患者的研究显示,服用恩格列净 25 mg,1 次/d,28 d 后空腹  $\beta$ -羟丁酸上升<sup>[12]</sup>。另有实验也证实,给予恩格列净后改善了糖尿病小鼠的心肌代谢状态,与血酮水平升高一致。Häring 等<sup>[13]</sup>给予 T2DM 患者恩格列净分别为 10 mg 和 25 mg,治疗 24 周后发现糖化血红蛋白分别下降了 0.82% 和 0.77%,26% ~ 32% 的患者糖化血红蛋白  $<7.0\%$ 。SGLT2i 的这种降糖作用缓解了心肌细胞葡萄糖超载,改善了胰岛素抵抗,增加胰岛素敏感性及  $\beta$  细胞功能,改善心脏结构、心肌细胞钙信号和有氧代谢,从而延缓心衰的发生和发展,保护心脏功能。

### 2.2 恩格列净影响水盐代谢改善心脏前后负荷

糖尿病肾病是糖尿病主要并发症之一,此时肾小球滤过率下降,过多的水和钠保留在近端肾小管,引发水、盐代谢问题,使水钠潴留,出现水肿和高血压。同时高血糖和高胰岛素血症也使肾脏对钠的重吸收增加,使得细胞外液钠离子浓度增高,同时细胞内液钠离子浓度也增高<sup>[14]</sup>,加重了心脏前负荷。另外,高血糖对心肌细胞的毒性作用,诱导心肌细胞凋亡,引起心脏射血分数下降,出现各器官灌注不足,肾脏灌注不足时加重了水钠潴留,全身血容量增加,组织间液容量增大,使心衰发生或恶化。SGLT2i 对心脏的保护作用主要通过改善心脏前后负荷来实现。SGLT2i 的渗透性利尿作用促进葡萄糖从尿中排泄,增加肾小管腔液的渗透压,利钠排水,减少组织间液容量,缓解组织间液充血的症状,缓解心脏充盈压的升高,减轻前负荷;同时,SGLT2i 限制肾小管对原尿的重吸收,增加尿量,改善血流动力学。有报道显示恩格列净能改善动脉硬化,使大动脉弹性增加,减低血管阻力,减轻心脏后负荷<sup>[15-16]</sup>,使心血管获益。EMPA-REG OUTCOME 试验结果也指出,血液间液的容量减少是血管疾病患者获益的关键性因素<sup>[17]</sup>。充血性心衰患者存在明显的间质水肿,SGLT2i 可选择性地减少间质

容量,对血容量的影响极小,组织间液容量减少幅度更大,以缓解间液充血的体征和症状,防止过度血容量不足的有害影响,包括神经激素的激活。

### 2.3 抑制心脏 $\text{Na}^+\text{-H}^+$ 交换

心衰发生时,心肌细胞胞质中  $\text{Na}^+$  和  $\text{Ca}^{2+}$  含量升高,线粒体  $\text{Ca}^{2+}$  含量下降。在一项研究中证实<sup>[18]</sup>,给予恩格列净后,抑制了大鼠心肌细胞膜  $\text{Na}^+\text{-H}^+$  交换,使心肌细胞胞质中  $\text{Na}^+$  和  $\text{Ca}^{2+}$  浓度降低,而线粒体内  $\text{Ca}^{2+}$  浓度上升,从而减少心律失常的发生和心衰的进展<sup>[19-20]</sup>。

### 2.4 恩格列净对血压、血脂和血尿酸等危险因素的控制

高血压、高血脂、高尿酸及动脉粥样硬化等是 T2DM 患者发生心衰的高危因素,在降糖同时积极控制危险因素,对 T2DM 患者心衰的发生发展起到预防和遏制作用。一项研究针对 T2DM 患者应用恩格列净治疗 12 周和 24 周后,结果显示患者平均脉压下降 2.3 mm Hg (1 mm Hg=0.133 3 kPa),平均动脉压下降 2.2 mm Hg,同时动脉粥样硬化指数也下降<sup>[21]</sup>,表明恩格列净具有降压和改善动脉粥样硬化的作用。2018 年 11 月美国心脏协会公布 EMPA-HEART Cardioliink 6 研究结果<sup>[22]</sup>:24 小时动态血压治疗组收缩压下降 6.7 mm Hg (95% CI -11.2 ~ -2.3,  $P=0.003$ )。SGLT2i 的降压机制还可能与改善血管内皮功能及抑制交感神经活性有关<sup>[23]</sup>,其阻断肾素-血管紧张素-醛固酮系统及肾脏保护作用等也有助于使血压下降<sup>[24]</sup>,进而使心血管获益。高尿酸血症会引起血压升高、血管内皮损害及肾脏损伤,并刺激血管平滑肌细胞增生<sup>[25-26]</sup>,是发生心衰的独立危险因素,可作为心血管疾病的一项独立预测因子。SGLT2i 恩格列净抑制肾脏近端肾小管内葡萄糖重吸收,同时也抑制了血尿酸的重吸收,促进肾脏近曲小管的葡萄糖转运蛋白 9 亚型 2 介导的尿酸的排泄<sup>[27]</sup>。T2DM 患者常伴有血脂异常,恩格列净在发挥降糖等作用时,也具有一等程度的调脂作用,Ridderstråle 等<sup>[28]</sup>报道恩格列净可引起高密度脂蛋白及低密度脂蛋白升高,甘油三酯降低,其作用机制尚需进一步研究。也有研究报道 SGLT2i 具有减重作用,Vallon 等<sup>[29]</sup>认为 SGLT2i 的降低体重作用主要是通过促进脂肪分解,加速脂肪酸氧化,减低碳水化合物代谢等使体重减轻,同时提高肝细胞及肌肉细胞对胰岛素的敏感性达到减重目的。总之,无论是血压、血脂和血尿酸等指标的改善还是体重的减低,均有利于延缓心衰的发生和发展,使心血管系统获益。

### 2.5 改善心室重塑

心室重塑是发生心衰的重要机制,改善心室重塑已然具有重要意义。2018 年 11 月美国心脏协会公布 EMPA-HEART Cardioliink 6 结果显示<sup>[22]</sup>,给予 T2DM 患者恩格列净 10 mg 治疗与安慰剂组对比,观察 T2DM 合并冠心病患者的左室结构、功能和心脏分子标志物等变化。6 个月后采用心脏磁共振测得患者左室容积、左室质量指数和左室射血分数等进行比较。治疗组左室质量指数降低 3.35 g/m<sup>2</sup> (95% CI -5.9 ~ -0.81,  $P=0.01$ )。另一项为期 3 个月的临床研究,通过经胸超声心动图评估,SGLT2i 可以降低 T2DM 患者左室质量指数并改善心室舒张功能<sup>[30]</sup>。

### 3 总结

SGLT2i 恩格列净对全身和肾脏血流动力学以及心脏代谢具有多重作用,可改善肾功能和心脏-肾脏生理学,对心衰有益。SGLT2i 通过排除葡萄糖增加体内酮体水平改善心脏的能量代谢,尿钠排泄增多,减少间质水肿,恩格列净能够减轻左心室前后负荷以及降低左心室壁应力,有助于血压降低,减少左室质量,抑制心脏  $\text{Na}^+\text{-H}^+$  交换,抑制心肌纤维化。SGLT2i 在降低 T2DM 合并心血管疾病风险同时,还可用于心血管疾病的二级预防和一级预防<sup>[31]</sup>。

### 参考文献

- [1] Aguilar D, Deswal A, Ramasubbu K, et al. Comparison of patients with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction among those with versus without diabetes mellitus [J]. *Am J Cardiol*, 2010, 105 (3): 373-377.
- [2] Lehrke M, Marx N. Diabetes mellitus and heart failure [J]. *Am J Cardiol*, 2017, 120 (1S): S37-S47.
- [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] Ong CR, Molyneaux LM, Constatino MI, et al. Long-term efficacy of metformin therapy in nonobese individuals with type 2 diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2006, 29 (11): 2361-2364.
- [5] Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *N Engl J Med*, 2013, 369 (14): 1317-1326.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] Gerich JE. Role of the kidney in normal glucose homeostasis and in the hyperglycaemia of diabetes mellitus: therapeutic implications [J]. *Diabet Med*, 2010, 27 (2): 136-142.
- [9] Vallon V, Gerasimova M, Rose MA, et al. SGLT2 inhibitor empagliflozin reduces renal growth and albuminuria in proportion to hyperglycemia and prevents glomerular hyperfiltration in diabetic Akita mice [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2014, 306 (2): F194-F204.

(下转第 829 页)



- 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