

## 钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂治疗冠心病患者的疗效及作用机制

陈杰 常静 石秋月 陈月茗 李鑫 赵宏

(重庆医科大学附属第一医院心血管内科, 重庆 400010)

**【摘要】** 钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂 (SGLT2i) 是近年来上市的一种新型降血糖药, 主要通过减少肾脏近曲小管中葡萄糖的重吸收来降低血糖。临床上大量的研究表明, SGLT2i 对心血管有额外的益处。现围绕 SGLT2i 在冠心病的一级预防和二级预防、急性心肌梗死早期、合并心力衰竭的冠心病患者中的疗效及可能的作用机制进行综述。

**【关键词】** 钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂; 冠状动脉疾病; 心血管效益

**【DOI】** 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2023.08.008

## Therapeutic Effect and Mechanism of Sodium-Glucose Linked Transporter 2 Inhibitor in Patients with Coronary Heart Disease

CHEN Jie, CHANG Jing, SHI Qiuyue, CHEN Yueming, LI Xin, ZHAO Hong

(Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China)

**【Abstract】** The sodium-glucose linked transporter 2 inhibitor (SGLT2i), which reduces blood glucose by reducing the reabsorption of glucose in the proximal convoluted tubules of the kidney, is a new type of hypoglycemic drug which has been marketed in recent years. Numerous clinical studies have shown that SGLT2i has additional benefits of cardiovascular system. This article reviews the cardiovascular benefits and possible mechanisms of SGLT2i in the primary and secondary prevention of coronary heart disease (CHD), early stage of acute myocardial infarction, and CHD with heart failure.

**【Key words】** Sodium-glucose linked transporter 2 inhibitor; Coronary artery disease; Cardiovascular benefit

钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂 (sodium-glucose linked transporter 2 inhibitor, SGLT2i) 通过减少肾脏近曲小管中葡萄糖的重吸收, 从而降低血糖。多项临床研究表明, 在 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 的心血管高风险患者中, SGLT2i 展现出良好的心血管效益。《2022 年 AHA/ACC/HFSA 心力衰竭管理指南》<sup>[1]</sup> 推荐 SGLT2i 用于治疗症状性心力衰竭 (heart failure, HF) 患者及合并糖尿病 A、B 期的 HF 患者, 是唯一覆盖 HF 全程管理的药物, 实现了糖尿病到 HF 的跨领域治疗。冠心病 (coronary heart disease, CHD) 是由于冠状动脉粥样硬化引起的心肌缺血所致的心脏疾病, 是一种最常见的动脉粥样硬化性心血管疾病 (atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD), 严重威胁着中国人民的生命健康。近年来, 大量的研究评估了 SGLT2i 在 CHD 患者中的疗效, 现围绕着 SGLT2i 在 CHD 领域的疗效及可能发挥作用的机制进

行阐述。

### 1 SGLT2i 用于治疗 CHD 患者的研究进展

#### 1.1 对 CHD 一级预防的作用

Cefalu 等<sup>[2]</sup>的研究表明, 达格列净治疗降低了 T2DM 患者的血糖、体重和收缩压水平。Mazidi 等<sup>[3]</sup>发表的一篇关于 SGLT2i 对 T2DM 患者血压影响的 meta 分析也得到了相似的结果。该文章纳入了 43 项随机对照研究, 共 22 528 例患者, 分析结果表明 SGLT2i 治疗在降低收缩压的同时, 也改善了血脂和体重水平。此外, 在 EMPA-REG 试验<sup>[4]</sup>中, 恩格列净治疗组的血清尿酸水平比安慰剂组低约 30  $\mu\text{mol/L}$ 。在另一项对 34 941 例患者的 meta 分析<sup>[5]</sup>中, SGLT2i 治疗组的血清尿酸水平较安慰剂组低约 37  $\mu\text{mol/L}$ 。SGLT2i 对血压、体重、血糖、血脂和尿酸水平的影响, 让研究者有理由将 SGLT2i 引入 CHD 的一级预防。在动物模型中, SGLT2i 对动脉粥样硬化斑块大小、稳定

基金项目: 重庆市自然科学基金 (cstc2020jcyj-msxmX0853)

通信作者: 常静, E-mail: 1584105002@qq.com

性的有利影响进一步证明了这一观点<sup>[6-7]</sup>。最近,一项临床研究<sup>[8]</sup>评估了 SGLT2i 对 T2DM 患者颈动脉斑块的影响,研究结果显示,SGLT2i 治疗增加了斑块中沉默调节蛋白 6 重组蛋白的表达和胶原蛋白的含量,降低了炎症和氧化应激水平,从而提高了斑块的稳定性。尽管如此,到目前为止,仍然缺乏充分的临床数据来阐述 SGLT2i 在预防 CHD 发病中的效益。

## 1.2 对 CHD 二级预防的作用

预防主要不良心血管事件 (major adverse cardiovascular events, MACE) [包括急性心肌梗死

(acute myocardial infarction, AMI)、HF、心血管死亡] 的发生是 CHD 二级预防的主要目标。EMPA-REG 等多个临床研究<sup>[4,9-11]</sup>表明,SGLT2i 能显著减少 T2DM 患者的 MACE 的发生(表 1)。这些研究以心血管风险高的 T2DM 患者(合并 ASCVD 和具有动脉粥样硬化高危因素)为研究对象。研究结果表明,SGLT2i 治疗组的 MACE 发生率、心血管死亡率、HF 住院率、全因死亡率均有不同程度的下降。值得提出的是,虽然这些研究所纳入的人群中包含少部分 HF 患者,但研究结果在有/无 HF 病史的亚组中均高度一致。

表 1 SGLT2i 在 T2DM 患者中的心血管效益

研究信息	干预措施	人群特征	研究结果
2015 年 EMPA-REG <sup>[4]</sup>	恩格列净 10 mg/25 mg	7 020 例 T2DM 合并 ASCVD 75.6% 有冠状动脉疾病 10.0% 有 HF 病史	MACE 减少 14%, MI 及脑卒中事件无显著差异, CD 减少 38%, HHF 减少 35%, ACM 减少 32% 研究结果在心血管病变类型(冠状动脉疾病、外周动脉疾病及脑动脉疾病)亚组中保持一致
2017 年 CANVAS <sup>[9]</sup>	卡格列净 10 mg	10 142 例 T2DM 合并 ASCVD 或具有动脉粥样硬化高危因素 65.6% 合并 ASCVD(其中 56.4% 有冠状动脉疾病) 14.4% 合并 HF	MACE 减少 14%, HHF 减少 33%, CD 和 ACM 无显著差异 研究结果在是否具有 ASCVD 和 HF 病史亚组中保持一致
2019 年 DECLARE-TIMI <sup>[10]</sup>	达格列净 10 mg	17 160 例 T2DM 合并 ASCVD 或具有动脉粥样硬化高危因素 40.6% 已确诊 ASCVD 10.0% 有 HF 病史	MACE 无显著影响, HHF 和 CD 综合结局减少 17%, HHF 减少 27%, CD 无显著差异 研究结果在风险类别(ASCVD/具有动脉粥样硬化高危因素)和有无 HF 病史的亚组中保持一致
2020 年 VERTIS-CV <sup>a[11]</sup>	埃格列净 5 mg/10 mg	8 246 例 T2DM 合并 ASCVD 75.9% 的患者为冠状动脉粥样硬化 23.7% 有 HF 病史	MACE 无显著差异, HHF 和 CD 减少 12% 研究结果在有无 HF 病史亚组中保持一致
2021 年 CVD-REAL <sup>[12]</sup>	达格列净 60% 卡格列净 20% 恩格列净 10%	来自 13 个国家的 9 631 497 例开始启动降血糖药治疗的 T2DM 患者,其中 31% 有心血管疾病	ACM 减少 48%, HHF 减少 34%, MI 减少 15%、脑卒中减少 22% 研究结果在有无心血管疾病和 HF 病史亚组中保持一致
2017 年 CVD-REAL Nordic <sup>[13]</sup>	达格列净 94% 恩格列净 5% 卡格列净 1%	来自 3 个国家 91 320 例开始启动降血糖药治疗的 T2DM 患者,其中 25% 有心血管疾病	CD 减少 47%, MACE 减少 22%, HHF 减少 30% 研究结果在有无心血管疾病和 HF 病史亚组中保持一致

注:MI,心肌梗死;CD,心血管死亡;HHF,HF 住院率;ACM,全因死亡率。

为进一步评估 SGLT2i 的疗效,Khunti 等<sup>[12]</sup>于 2021 年发表的 CVD-REAL 研究结果,得出了与 2017 年 CVD-REAL Nordic 研究<sup>[13]</sup>类似的结果。CVD-REAL 是目前为止关于 SGLT2i 最大的真实世界研究,该研究共纳入了来自 13 个国家超过 900 万例的 T2DM 患者,以 1:1 比例分配至 SGLT2i 组和其他降血糖药组。研究发现,相比于其他降血糖药组,使用 SGLT2i 可减少心肌梗死或脑卒中事件、HF 住院率和全因死亡率,并且这些结果在有/无心血管疾病的亚组中均保持一致。

## 1.3 对 AMI 的作用

虽然近年来,早期使用一些药物(包括  $\beta$  受体阻滞剂、抗血小板药和他汀类药物)治疗被证明可降低

AMI 患者的住院死亡率和 HF 风险,但其 MACE 的发生率仍居高不下。随着 SGLT2i 治疗不同疾病状态患者的临床证据不断夯实,将 SGLT2i 引入 AMI 的治疗是合理的。从疗效上看,SGLT2i 对 AMI 患者具有以下作用。

### 1.3.1 保护 AMI 后心脏功能

EMMY 试验<sup>[14]</sup>是第一个在临床上评估早期使用 SGLT2i 对 AMI 患者心脏功能影响的研究。研究共收录了 476 例 AMI 患者,随机分为恩格列净组和安慰剂对照组。最终结果显示,与安慰剂组相比,恩格列净组 26 周平均 N 末端脑钠肽前体浓度下降 15%,左室射血分数绝对值上升 1.5%,E/E' 下降 6.8%。这些数据表明,早期使用 SGLT2i 对 AMI 患者的心脏功能

有一定的改善作用。为进一步评估 SGLT2i 在 AMI 患者中的心脏保护作用,两项心血管结局试验(EMPACT-MI 和 DAPA-MI)<sup>[15]</sup>正在进行,预计将在 2023 年完成。

### 1.3.2 预防 AMI 后心律失常

心律失常是 AMI 患者常见的临床表现之一,这与 AMI 后心脏交感神经活性过度增高和心脏重构有关。EMBODY 试验<sup>[16]</sup>通过心率变异、心率震荡、T 波交替和晚电位对 AMI 患者的交感/副交感神经活性进行评估,从而探索恩格列净对 T2DM 合并 AMI 患者缺血再灌注期间心脏交感神经活动的影响。研究表明,早期使用 SGLT2i 有助于改善 AMI 后心脏神经活动(心率变异和心率震荡),从而起到预防恶性心律失常的作用。

从安全性的角度来看,不建议在急性疾病(包括 AMI)期间使用 SGLT2i,以避免低血压、酮症酸中毒及急性肾损伤<sup>[17]</sup>。此外,使用肾素-血管紧张素-醛固酮系统抑制剂、对比剂,血流动力学状态以及早期再灌注治疗等,都能对 AMI 患者早期启动 SGLT2i 治疗的安全性造成影响。然而,在 EMMY 试验、EMBODY 试验以及 SOLOIST-WHF 试验<sup>[18]</sup>(一项关于 SGLT2i 治疗急性 HF 的研究)中,并未观察到由于 SGLT2i 治疗导致的急性肾损伤、低血压或酮症酸中毒风险

升高。

综上所述,早期启动 SGLT2i 治疗 AMI 的疗效和安全性展现出令人欣喜的前景,但到目前为止,将这种治疗手段应用于临床的证据并不充足。

### 1.4 对 CHD 合并 HF 的作用

随着早期再灌注和心脏支持治疗手段的进步,AMI 患者住院死亡率明显降低,AMI 后心脏功能的衰退成为影响 AMI 患者生活质量的主要因素。DAPA-HF 试验<sup>[19]</sup>是第一项评估 SGLT2i 在 HF 患者中作用的多中心随机对照研究。研究共纳入 4 744 例射血分数降低的 HF 患者,结果表明达格列净使 HF 恶化和心血管死亡复合结局降低了 26%。这与 2020 年发表的 EMPEROR-Reduced 试验<sup>[20]</sup>的结论一致。DELIVER 试验<sup>[21]</sup>和 EMPer-Preserved 试验<sup>[22]</sup>进一步评估了 SGLT2i 在射血分数保留的 HF 患者中的疗效,研究结果表明 SGLT2i 改善了这些患者的心血管预后(使 HF 恶化和心血管死亡复合结局降低了 20% 左右)。为评估 SGLT2i 在急性失代偿性 HF 患者中的疗效,Bhatt 等<sup>[18]</sup>发表了 SOLOIST-WHF 试验。研究结果显示,SGLT2i 减少了 33% 的 HF 恶化和心血管死亡复合结局。值得提出的是,在这些研究的纳入人群中,约一半以上 HF 的主要原因为缺血,并且在缺血性 HF 亚组中,研究结果保持一致(表 2)。

表 2 SGLT2i 治疗 HF 患者

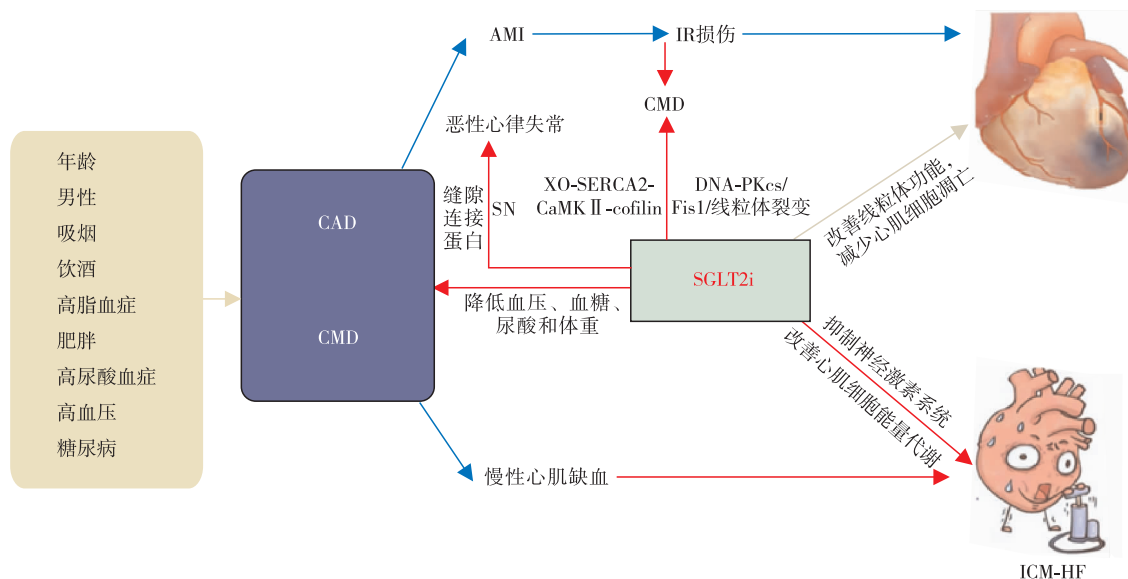
研究信息	干预措施	人群特征	研究结果
2019 年 DAPA-HF <sup>[19]</sup>	达格列净 10 mg/d	4 744 例射血分数降低的 HF 患者,其中 56.4% 的患者 HF 主要原因为缺血性心脏病	HHF 和 CD 复合结局减少 26%,HHF 减少 30%,CD 减少 18%,ACM 减少 17%,研究结果在不同 HF 病因(缺血性心脏病/其他/未知)和有无 T2DM 病史的亚组中保持一致
2020 年 EMPEROR-Reduced <sup>[20]</sup>	恩格列净 10 mg/d	3 730 例射血分数降低的 HF 患者,其中 51.7% 的患者 HF 主要原因为缺血性心脏病	HHF 和 CD 复合结局减少 25%,HHF 减少 31%,CD 和 ACM 无显著差异,研究结果在不同 HF 病因(缺血/非缺血)和有无 T2DM 病史的亚组中保持一致
2021 年 EMPer-Preserved <sup>[22]</sup>	恩格列净 10 mg/d	5 988 例射血分数保留的 HF 患者,其中 35.3% 的患者 HF 分类为缺血性 HF	HHF 和 CD 复合结局减少 21%,HHF 减少 29%,CD 和 ACM 无显著差异,研究结果在不同 HF 病因(缺血性心脏病/其他/未知)和有无 T2DM 病史的亚组中保持一致
2021 年 SOLOIST-WHF <sup>[18]</sup>	索格列净 200 mg/d	1 222 例近期因 HF 恶化住院的 T2DM 患者,其中 58.3% 的患者 HF 分类为缺血性 HF	HHF 和 CD 复合结局减少 33%,CD 和 ACM 无明显差异,研究结果在不同 HF 病因(缺血/非缺血)的亚组中保持一致
2022 年 DELIVER <sup>[21]</sup>	达格列净 10 mg/d	6 263 例射血分数轻度降低或保留的 HF 患者,其中 50.8% 的患者有冠状动脉疾病,10.4% 的患者最近因 HF 住院	在最近无 HF 住院史的患者中,HHF 和 CD 复合结局减少 22%,HHF 减少 24%,CD 减少 15%,这些结果在近期有 HF 住院史的患者中保持一致

注:HHF, HF 住院率;CD,心血管死亡;ACM,全因死亡率。

## 2 SGLT2i 治疗 CHD 的作用机制

如上所述, SGLT2i 在 CHD 领域展现出良好的应用前景, 包括预防 CHD 的发生和发展、改善 AMI 后心脏功能、预防 AMI 早期心律失常的发生和改善缺血性

HF 患者的心血管预后。关于 SGLT2i 发挥心血管效益的作用机制(图 1) 同样进行了大量的研究, 具体可表现在以下几个方面。



注: IR, 缺血再灌注; CMD, 冠状动脉微循环功能障碍; CAD, 冠状动脉疾病; SN, 交感神经; ICM, 缺血性心脏病。

图 1 SGLT2i 的作用机制

### 2.1 改善心肌能量代谢

在正常生理状态下, 心肌细胞不能存储大量的脂肪、糖原和磷酸肌酸, 心脏必须不断地生成 ATP。正常心脏能利用各种底物[包括脂肪酸、葡萄糖、乳酸和酮体(ketone body, KB)]产生 ATP, 以满足这种持续的高能量需求, 具有很高的代谢弹性。在缺血或 T2DM 状态下, 葡萄糖利用受损, 心肌细胞更加依赖于脂肪酸的代谢, 这将导致更多的氧气消耗, 进一步加重了心肌损伤<sup>[23]</sup>。与其他代谢底物相比, 当 KB 添加到大鼠心脏培养基中时, 每单位碳燃烧热增加 31%, 氧气消耗下降 27%<sup>[24]</sup>。长期的研究<sup>[25]</sup>表明, SGLT2i 可升高血清 KB 水平。Santos-Gallego 等<sup>[26]</sup>研究发现恩格列净治疗增加了猪的梗死心肌对 KB 的利用, 从而增加了心肌 ATP 含量, 提高了心肌的工作效率。此外, Verma 等<sup>[27]</sup>的研究发现 SGLT2i 能通过增强糖尿病小鼠心肌细胞葡萄糖的代谢, 提高 ATP 产量。

### 2.2 抑制炎症反应

在 CHD 的发生和发展中, 炎症反应起着重要的作用。这体现在它不仅参与动脉粥样硬化的全过程, 并且介导着斑块的稳定性, 同时还是心肌梗死面积大小的重要影响因素。通过抑制炎症反应(秋水仙碱、他汀类药物)可明显改善 CHD 患者预后。研究<sup>[6,28]</sup>发现, SGLT2i 可使白细胞介素-6、肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、C 反应蛋白、单核细胞趋化蛋白-1 和细胞间黏附分子-1 的

血清水平降低, 从而发挥抗炎作用。Yu 等<sup>[29]</sup>的研究表明, SGLT2i 可限制炎症小体核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3(固有免疫的重要组成部分)的激活和介导其选择性自噬, 从而减少心肌梗死小鼠缺血再灌注损伤。此外, 有研究<sup>[7]</sup>显示, SGLT2i 还能通过抑制单核巨噬细胞的浸润, 起到延缓动脉粥样硬化的进展、改善粥样斑块稳定性的作用。

### 2.3 改善微循环功能

冠状动脉疾病导致的冠状动脉狭窄和冠状动脉微循环功能障碍(coronary microcirculation dysfunction, CMD)是减少冠状动脉血流储备和心肌灌注的罪魁祸首。在 AMI 缺血再灌注期间, CMD 是无复流现象的主要原因, 从而导致了梗死的形成和扩张。最近, 在人类冠状动脉内皮细胞的研究<sup>[30]</sup>中发现, SGLT2i 通过清除活性氧, 改善了冠状动脉内皮屏障功能。Ma 等<sup>[31]</sup>和 Zou 等<sup>[32]</sup>的研究表明, 通过抑制内质网钙 ATP 酶-2 的失活和线粒体裂变, SGLT2i 能缓解由于缺血再灌注损伤所导致的微血管内皮功能障碍。这些研究提示, SGLT2i 可能成为潜在的微血管保护药物, 对减轻缺血再灌注损伤具有重要的转化价值。

### 2.4 抑制神经激素系统

在心脏重构过程中, 交感肾上腺系统和肾素-血管紧张素-醛固酮系统的激活起着至关重要的作用。最近的研究发现, SGLT2i 在治疗过程中降低了患者的血

压,但并未观察到心率的加快,这提示 SGLT2i 可能对交感神经系统存在抑制作用。为明确这一观点,Liu 等<sup>[28]</sup>用恩格列净和安慰剂分别治疗非糖尿病动脉粥样硬化小鼠。研究结果表明,SGLT2i 显著降低了小鼠去甲肾上腺素、肾上腺素和醛固酮的血液水平,粥样硬化斑块的大小以及炎症细胞浸润程度。此外,Zhang 等<sup>[33]</sup>研究发现,达格列净通过调节 TGF- $\beta$ 1/Smad 通路,从而起到抑制心肌肥大和纤维化的作用。Packer<sup>[34]</sup>认为 SGLT2i 与血管紧张素转化酶抑制剂/血管紧张素 II 受体阻滞剂和  $\beta$  受体阻滞剂有相同的分子细胞效应和临床疗效,应被视为神经激素拮抗剂。

## 2.5 其他

在缺血再灌注期间改善线粒体功能,减少心肌细胞凋亡,从而减小梗死面积<sup>[35]</sup>;通过刺激促红细胞生成素的产生,使血氧输送得到改善,从而提高心脏功能<sup>[36]</sup>;血浆 KB 水平和心肌细胞间缝隙连接蛋白 43<sup>[35]</sup> 表达的增加,以及缺血再灌注期间交感神经活性的减弱,降低了心律失常的发生率;缺血再灌注时维持心肌细胞离子 ( $\text{Na}^+$ 、 $\text{Ca}^{2+}$ ) 平衡<sup>[37]</sup>。

## 3 总结和展望

SGLT2i 作为新一代口服降血糖药的代表,在降低血糖的同时对心血管系统也有额外的好处。到目前为止,充分的临床证据表明,具有高危心血管风险的 T2DM 患者以及缺血性 HF 患者(无论是否合并 T2DM)都能在 SGLT2i 的治疗中获益。此外,对于 AMI 患者,早期启动 SGLT2i 治疗具有良好的前景。这些心血管效益可能与其改善心肌能量代谢、抑制炎症反应、改善微循环功能和抑制神经激素系统等作用有关。未来,应进一步评估 SGLT2i 在具有高危心血管风险的非糖尿病患者和 AMI 患者中的疗效及安全性,明确 SGLT2i 用于治疗 CHD 的病理生理机制。

## 参考文献

- Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines[J]. *Circulation*, 2022, 145(18):e876-e894.
- Cefalu WT, Leiter LA, de Bruin TWA, et al. Dapagliflozin's effects on glycemia and cardiovascular risk factors in high-risk patients with type 2 diabetes: a 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study with a 28-week extension[J]. *Diabetes Care*, 2015, 38(7):1218-1227.
- Mazidi M, Rezaie P, Gao HK, et al. Effect of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on blood pressure in people with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of 43 randomized control trials with 22 528 patients [J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(6):e004007.
- 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.
- Zhao Y, Xu L, Tian D, et al. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors on serum uric acid level: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2018, 20(2):458-462.
- Nasiri-Ansari N, Dimitriadis GK, Agrogiannis G, et al. Canagliflozin attenuates the progression of atherosclerosis and inflammation process in APOE knockout mice[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2018, 17(1):106.
- Leng W, Ouyang X, Lei X, et al. The SGLT-2 inhibitor dapagliflozin has a therapeutic effect on atherosclerosis in diabetic ApoE<sup>-/-</sup> mice [J]. *Mediators Inflamm*, 2016, 2016:6305735.
- D'Onofrio N, Sardu C, Trotta MC, et al. Sodium-glucose co-transporter 2 expression and inflammatory activity in diabetic atherosclerotic plaques: effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor treatment [J]. *Mol Metab*, 2021, 54:101337.
- 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.
- 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.
- Cannon CP, Pratley R, Dagogo JS, et al. Cardiovascular outcomes with ertugliflozin in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(15):1425-1435.
- Khunti K, Kosiborod M, Kim DJ, et al. Cardiovascular outcomes with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors vs other glucose-lowering drugs in 13 countries across three continents: analysis of CVD-REAL data [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2021, 20(1):159.
- Birkeland KI, Jørgensen 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.
- Tripodi NJ, Kolesnik E, Pferschy PN, et al. Impact of EMPagliflozin on cardiac function and biomarkers of heart failure in patients with acute MYocardial infarction—The EMMY trial[J]. *Am Heart J*, 2020, 221:39-47.
- Udel JA, Jones WS, Petrie MC, et al. Sodium glucose cotransporter-2 inhibition for acute myocardial infarction: JACC review topic of the week [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2022, 79(20):2058-2068.
- Shimizu W, Kubota Y, Hoshika Y, et al. Effects of empagliflozin versus placebo on cardiac sympathetic activity in acute myocardial infarction patients with type 2 diabetes mellitus: the EMBODY trial [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2020, 19(1):148.
- Fitchett D. A safety update on sodium glucose co-transporter 2 inhibitors [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2019, 21(suppl 2):34-42.
- Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, et al. Sotagliflozin in patients with diabetes and recent worsening heart failure[J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(2):117-128.
- McMurray JJV, 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.
- Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(15):1413-1424.
- Cunningham JW, Vaduganathan M, Claggett BL, et al. Dapagliflozin in patients recently hospitalized with heart failure and mildly reduced or preserved ejection fraction[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2022, 80(14):1302-1310.
- Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction[J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(16):1451-1461.
- Jaswal JS, Keung W, Wang W, et al. Targeting fatty acid and carbohydrate oxidation—A novel therapeutic intervention in the ischemic and failing heart [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2011, 1813(7):1333-1350.
- Horton JL, Davidson MT, Kurishima C, et al. The failing heart utilizes 3-hydroxybutyrate as a metabolic stress defense [J]. *JCI Insight*, 2019, 4(4):e124079.

- risk factors and biomarkers with incident heart failure[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 76(12):1455-1465.
- [24] Saito Y, Tanaka A, Node K, et al. Uric acid and cardiovascular disease: a clinical review[J]. *J Cardiol*, 2021, 78(1):51-57.
- [25] Boettcher M, Thomas D, Mueck W, et al. Safety, pharmacodynamic, and pharmacokinetic characterization of vericiguat: results from six phase I studies in healthy subjects[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2021, 77(4):527-537.
- [26] Boettcher M, Loewen S, Gerrits M, et al. Pharmacodynamic and pharmacokinetic interaction profile of vericiguat: results from three randomized phase I studies in healthy volunteers[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2021, 60(3):337-351.
- [27] Gheorghiade M, Greene SJ, Butler J, et al. Effect of vericiguat, a soluble guanylate cyclase stimulator, on natriuretic peptide levels in patients with worsening chronic heart failure and reduced ejection fraction: the SOCRATES-REDUCED randomized trial[J]. *JAMA*, 2015, 314(21):2251-2262.
- [28] Armstrong PW, Roessig L, Patel MJ, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the efficacy and safety of the oral soluble guanylate cyclase stimulator: the VICTORIA trial[J]. *JACC Heart Fail*, 2018, 6(2):96-104.
- [29] Pieske B, Patel MJ, Westerhout CM, et al. Baseline features of the VICTORIA (Vericiguat Global Study in Subjects with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction) trial[J]. *Eur J Heart Fail*, 2019, 21(12):1596-1604.
- [30] Pieske B, Maggioni AP, Lam CSP, et al. Vericiguat in patients with worsening chronic heart failure and preserved ejection fraction: results of the SOLuble guanylate Cyclase stimuloR in heArT failurE patientS with PRESERVED EF (SOCRATES-PRESERVED) study[J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(15):1119-1127.
- [31] Armstrong PW, Lam CSP, Anstrom KJ, et al. Effect of vericiguat vs placebo on quality of life in patients with heart failure and preserved ejection fraction: the VITALITY-HFpEF randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2020, 324(15):1512-1521.
- [32] Bedawi EO, Ricciardi S, Hassan M, et al. ERS/ESTS statement on the management of pleural infection in adults [J]. *Eur Respir J*, 2023, 61(2):2201062.
- [33] Sarmah N, Nauli AM, Ally A, et al. Interactions among endothelial nitric oxide synthase, cardiovascular system, and nociception during physiological and pathophysiological states[J]. *Molecules*, 2022, 27(9):2835.
- [34] Liu T, Schroeder H, Power GG, et al. A physiologically relevant role for NO stored in vascular smooth muscle cells: a novel theory of vascular NO signaling [J]. *Redox Biol*, 2022, 53:102327.
- [35] Rainer PP, Kass DA. Old dog, new tricks: novel cardiac targets and stress regulation by protein kinase G[J]. *Cardiovasc Res*, 2016, 111(2):154-162.
- [36] Karna KK, Choi BR, Kim CY, et al. Rubus occidentalis and ellagic acid affect the contractility of penile corpus cavernosum smooth muscle through the nitric oxide-cyclic guanosine monophosphate and cyclic adenosine 3',5'-monophosphate signaling pathway[J]. *J Clin Med*, 2022, 11(10):2947.
- [37] Kang C, Lamb YN. Vericiguat: a review in chronic heart failure with reduced ejection fraction[J]. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2022, 22(4):451-459.
- [38] González-Juanatey JR, Anguita-Sánchez M, Bayes-Genís A, et al. Vericiguat in heart failure: from scientific evidence to clinical practice [J]. *Rev Clin Esp (Barc)*, 2022, 222(6):359-369.
- [39] Vannuccini F, Campora A, Barilli M, et al. Vericiguat in heart failure: characteristics, scientific evidence and potential clinical applications [J]. *Biomedicines*, 2022, 10(10):2471.
- [40] McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure [J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(36):3599-3726.

收稿日期:2023-01-11

(上接第 708 页)

- [25] Selvaraj S, Kelly DP, Margulies KB. Implications of altered ketone metabolism and therapeutic ketosis in heart failure [J]. *Circulation*, 2020, 141(22):1800-1812.
- [26] Santos-Gallego CG, Requena-Ibanez JA, San Antonio R, et al. Empagliflozin ameliorates adverse left ventricular remodeling in nondiabetic heart failure by enhancing myocardial energetics [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73(15):1931-1944.
- [27] Verma S, Rawat S, Ho KL, et al. Empagliflozin increases cardiac energy production in diabetes: novel translational insights into the heart failure benefits of SGLT2 inhibitors[J]. *JACC Basic Transl Sci*, 2018, 3(5):575-587.
- [28] Liu Y, Wu M, Xu B, et al. Empagliflozin alleviates atherosclerosis progression by inhibiting inflammation and sympathetic activity in a normoglycemic mouse model[J]. *J Inflamm Res*, 2021, 14:2277-2287.
- [29] Yu YW, Que JQ, Liu S, et al. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor of dapagliflozin attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury by limiting NLRP3 inflammasome activation and modulating autophagy[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8:768214.
- [30] Li X, Römer G, Kerindongo RP, et al. Sodium glucose co-transporter 2 inhibitors ameliorate endothelium barrier dysfunction induced by cyclic stretch through inhibition of reactive oxygen species[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(11):6044.
- [31] Ma L, Zou R, Shi W, et al. SGLT2 inhibitor dapagliflozin reduces endothelial dysfunction and microvascular damage during cardiac ischemia/reperfusion injury through normalizing the XO-SERCA2-CaMK II-cofilin pathways [J]. *Theranostics*, 2022, 12(11):5034-5050.
- [32] Zou R, Shi W, Qiu J, et al. Empagliflozin attenuates cardiac microvascular ischemia/reperfusion injury through improving mitochondrial homeostasis [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2022, 21(1):106.
- [33] Zhang Y, Lin X, Chu Y, et al. Dapagliflozin: a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, attenuates angiotensin II-induced cardiac fibrotic remodeling by regulating TGFβ1/Smad signaling[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2021, 20(1):121.
- [34] Packer M. Molecular, cellular, and clinical evidence that sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors act as neurohormonal antagonists when used for the treatment of chronic heart failure [J]. *J Am Heart Assoc*, 2020, 9(16):e016270.
- [35] Lahnwong S, Palee S, Apaijai N, et al. Acute dapagliflozin administration exerts cardioprotective effects in rats with cardiac ischemia/reperfusion injury [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2020, 19(1):91.
- [36] Maruyama T, Takashima H, Oguma H, et al. Canagliflozin improves erythropoiesis in diabetes patients with anemia of chronic kidney disease[J]. *Diabetes Technol Ther*, 2019, 21(12):713-720.
- [37] Uthman L, Nederlof R, Eerbeek O, et al. Delayed ischaemic contracture onset by empagliflozin associates with NHE1 inhibition and is dependent on insulin in isolated mouse hearts[J]. *Cardiovasc Res*, 2019, 115(10):1533-1545.

收稿日期:2022-12-12