降糖调脂药临床应用研究进展专题

·综 述·

钠-葡萄糖耦联转运体 2 抑制剂治疗心力衰竭的研究进展

明 月[1#]，余年喜[2#]，侯幸赟[2]，陶 霞[2*]

（1. 陆军特色医学中心药剂科，重庆 400042；2. 海军军医大学第二附属医院药剂科，上海 200433）

摘要：心力衰竭（heart failure，HF）患者死亡风险较高，而糖尿病（diabetes mellitus，DM）是 HF 的重要危险因素。钠-葡萄糖耦联转运体 2（sodium-glucose linked transporter 2，SGLT2）抑制剂作为近年来的一种新型抗高血糖药，已被证实可预防心血管事件，改善射血分数下降的 HF（heart failure with reduced ejection fraction，HFrEF）患者预后，降低 HF 住院风险及心血管死亡风险，且这种获益在伴或不伴 DM 患者中是一致的。现就 SGLT2 抑制剂对心血管结局，尤其是影响 HF 的相关既往文献进行综述，旨在为临床用药提供参考。

关键词：钠-葡萄糖耦联转运体 2 抑制剂；心力衰竭；糖尿病；心血管结局

中图分类号：R977.1+5；R541.6 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188（2022）06-0643-08

DOI：10.13683/j.wph.2022.06.001

Research progress on sodium-glucose linked transporter 2 inhibitors in the treatment of heart failure

MING Yue[1#], YU Nianxi[2#], HOU Xingyun[2], TAO Xia[2*]

(*1. Department of Pharmacy, Army Medical Center of Chinese People's Liberation Army, Chongqing 400042, China;*
2. Department of Pharmacy, Second Affiliated Hospital of Naval Medical University, Shanghai 200433, China)

Abstract: Patients with heart failure (HF) have a higher risk of death, and diabetes mellitus (DM) is an important risk factor for HF. Sodium-glucose linked transporter 2 (SGLT2) inhibitor, as a new anti-hyperglycemia drug in recent years, has been proved to prevent cardiovascular events and improve the prognosis of patients with HF with reduced ejection fraction (HFrEF), and reduce the risk of HF hospitalization and cardiovascular death. This benefit is consistent in patients with or without DM. This article reviewed the previous literature on the effects of SGLT2 inhibitors on cardiovascular outcomes, especially on HF, in order to provide references for clinical medication.

Key words: sodium-glucose linked transporter 2 inhibitor; heart failure; diabetes mellitus; cardiovascular outcome

心力衰竭（heart failure，HF）为各种心脏疾病发展的终末阶段，近年来随着人口老龄化、肥胖（obesity）及糖尿病（diabetes mellitus，DM）流行病学变化，HF 成为日益严重的公共健康问题之一。据 2012 年至 2015 年的统计数据，在我国 35 岁以上成年人群中约有 1 370 万例 HF 患者，患病率为 1.3%，相较 2000 年增加了 44%[1]。尽管医疗技术不断进步，慢性 HF 1 年内住院率及死亡率依然可达 31.9% 及 7.2%，急性 HF 1 年内住院率及死亡率更上升至 43.9% 及 17.4%[2]。研究显示，在 HF 住院患者中约 44% 为 DM 患者，DM 是 HF 形成的独立危

对本文贡献等同

收稿日期：2021-12-01；**修回日期：**2022-04-12

作者简介：明月，硕士，主管药师，研究方向：临床药学与合理用药。
余年喜，硕士，主管药师，研究方向：临床药学与心血管合理用药。

通信作者：陶霞，教授，博士，主任药师，研究方向：临床药学与心血管药理学。

基金项目：上海市“医苑新星”青年医学人才培养资助计划（青年医学人才类——临床药师项目）

险因素，亦是导致 HF 预后不良的重要因素[3-4]。在 2 型 DM（type 2 diabetes mellitus，T2DM）患者中约 9% ～ 22% 合并 HF。T2DM 患者的 HF 住院风险是非 DM 人群的 5 倍，5 年内 HF 相关死亡风险达 3 倍[5-7]。因此，兼顾控制血糖和改善 HF 预后至关重要。

血管紧张素转换酶抑制剂（angiotensin converting enzyme inhibitor，ACEI）/ 血管紧张素Ⅱ受体阻滞剂（angiotensin Ⅱ receptor blocker，ARB）、β 受体阻断剂（β-blocker，BB）及醛固酮受体拮抗剂（aldosterone receptor antagonist，ARA）是 HF 药物治疗的基石，可降低 HF 患者死亡率及住院率。然而，上述药物需滴定至目标剂量或患者最大耐受剂量，而药物剂量滴定时间往往较长，导致患者依从性降低，甚至影响疗效。

近年来，一种新型抗高血糖（hyperglycemia）药——钠 - 葡萄糖耦联转运体 2（sodium-glucose linked transporter 2，SGLT2）抑制剂的心血管获益受到广泛关注[8-10]。最新研究结果显示，SGLT2 抑制剂对 T2DM 患者具有心血管获益，对于射血分数下降的 HF（heart failure with reduced ejection fraction，HFrEF）的非 DM 患者，亦可降低其 HF 住院风险及心血管疾病（cardiovascular disease，CVD）死亡风险[11-12]。SGLT2 抑制剂已成为继伊伐布雷定（ivabradine）、血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂（angiotensin receptor enkephalin inhibitor，ARNI）沙库巴曲缬沙坦（sakubatrovalsartan）后的第 3 种具有叠加获益的 HF 治疗药物[13-14]。

1 SGLT2 抑制剂作用机制

SGLT2 是主要分布于肾脏近曲小管 S1 段上皮的转运蛋白，负责超过 90% 的葡萄糖的重吸收，剩余葡萄糖则通过 SGLT1 在近曲小管稍远的 S2 段、S3 段中被重吸收，当完全阻断 SGLT2 时，SGLT1 介导的葡萄糖重吸收代偿性增加，排出 50% ～ 60% 的葡萄糖[15]。SGLT2 抑制剂促进尿中糖类排泄的作用受血糖水平及肾功能的影响，对无高血糖者的作用减弱，对估算肾小球滤过率（glomerular filtration rate，GFR）≤ 45 ml/（min·1.73 m^2）的患者作用亦会降低[16]。

目前，SGLT2 抑制剂改善 HF 预后的具体机制尚未完全明确。SGLT2 抑制剂可通过促进钠及葡萄糖排泄，产生渗透性利尿作用，降低血压并减轻体质量，进而减轻心脏负荷，但此类较弱的利尿、降压作用在其他研究中并未获得类似结论，故可能不是主要机制[2,17]。此外，SGLT2 抑制剂的利尿作用持续约 12 周，与对 HF 的长期获益有所不同[16]。另有学者假设了 SGLT2 抑制剂可能并非增加能量供应，而是诱发“休眠状态”以保存能量[17]。SGLT2 抑制剂亦可通过抑制心脏 Na^+/H^+ 交换泵 1，减少心肌细胞 Na^+/H^+ 交换，增加心肌细胞线粒体中钙离子浓度，发挥心肌细胞保护作用；还可减少内脏脂肪，从而减少脂肪组织介导的炎性反应及氧化应激；降低血清尿酸水平，减少肾小球超滤及蛋白尿，抑制晚期糖基化终末产物受体信号，对肾脏的保护作用亦被认为是 SGLT2 抑制剂心血管获益的重要机制之一[15,18]。

2 SGLT2 抑制剂治疗 HF 相关临床研究

2.2 T2DM 合并 CVD

有研究纳入 7 020 例确诊 CVD 的 T2DM 患者，随机分为恩格列净（empagliflozin）观察组与对照组，主要终点为包括 CVD 死亡、非致死性心肌梗死（myocardial infarction，MI）及非致死性卒中（stroke）的复合终点[19]。结果显示，观察组主要终点事件发生率较对照组降低 14%，CVD 死亡风险降低 38%，全因死亡风险降低 32%，HF 住院风险降低 35%，但组间 MI、卒中风险无明显差异[8]。二次分析结果显示，与对照组相比，观察组 HF 住院事件发生率降低 42%，全因住院事件发生率降低 17%，表明相较 MI、卒中，恩格列净减少 HF 住院和 CVD 死亡风险效果更显著[20]，且与有无 HF、MI 及卒中病史，左心室肥大或 CVD 风险高低无关[21-24]。

一项关于卡格列净（canagliflozin）的心血管预后评估研究共招募 10 142 例 30 岁及以上合并动脉粥样硬化性 CVD（arteriosclerotic cardiovascular disease，ASCVD）或 50 岁及以上合并高 CVD 风险的 T2DM

患者，分为观察组及对照组，主要终点为包括 CVD 死亡、非致死性 MI 及非致死性卒中的复合终点。结果显示，观察组主要复合终点事件发生率较对照组降低 14%，HF 住院风险降低 33%，卡格列净对全因死亡风险、CVD 死亡风险无影响 [10]。亚组分析结果显示，与一级预防队列（≥ 50 岁伴 2 个及以上 CVD 风险，但未发生心血管事件）相比，二级预防队列（≥ 30 岁且已发生心血管事件）主要终点事件发生率更高，但组间差异无统计学意义 [25]。此外，在 T2DM 合并慢性肾脏病（chronic kidney disease，CKD）患者中，观察组 CVD 死亡或 HF 住院风险降低 31%，HF 住院风险降低 39%，CVD 死亡、MI 及卒中的复合终点风险降低 20%，表明卡格列净可有效降低 T2DM 合并 CKD 患者的心血管事件风险 [26]。

另有研究招募了 17 160 例合并 ASCVD 或多种 CVD 风险因素的 T2DM 患者，随机分为达格列净（dapagliflozin）观察组及对照组，主要安全终点为主要不良心血管事件（major adverse cardiovascular event，MACE），包括 CVD 死亡、MI 及缺血性卒中，2 个主要疗效终点分别为 MACE 和 CVD 死亡或 HF 住院的复合终点 [27]。结果显示，达格列净达到了 MACE 非劣效性的主要安全终点，显著降低 HF 住院或 CVD 死亡的复合终点风险 17%，其中观察组 HF 住院风险降低 27%。观察组与对照组 CVD 死亡风险和全因死亡风险无明显差异 [28]。亚组分析结果显示，疗效与患者有无 HF、MI、ASCVD、外周动脉疾病病史、基线 *N*- 末端脑钠肽前体和高敏心肌肌钙蛋白 T（high-sensitivity cardiac troponin T，hs-cTnT）高低及年龄大小无关 [29-32]，表明达格列净可预防新 HF 的形成，并对未形成 ASCVD 的伴 CVD 风险的 T2DM 患者，亦可降低 CVD 死亡或 HF 住院风险。此外，达格列净还可降低心房颤动（atrial fibrillation，AF）事件发生率 [33]。HFrEF 亚组分析结果显示，观察组 HF 住院风险、CVD 死亡及全因死亡风险均显著降低 [34]。

另有研究纳入了 8 246 例合并冠状动脉粥样硬化性心脏病（coronary atherosclerotic heart disease，CHD）的 T2DM 患者，随机分为艾托格列净（ertugliflozin）观察组与对照组，主要研究终点为包括 CVD 死亡、非致死性 MI 和非致死性卒中在内的 MACE，中位随访期为 3 年。结果显示，艾托格列净达到了主要终点（MACE）和 2 个关键次要终点（CVD 死亡或 HF 住院）的非劣效性安全终点，但与对照组相比，观察组 HF 住院风险降低了 30%[35]。亚组分析结果显示，对于左心室射血分数（left ventricular ejection fraction，LVEF）≤ 45% 的 HFrEF 及 LVEF ＞ 45% 的射血分数保留的 HF（heart failure with preserved ejection fraction，HFpEF），艾托格列净均降低了患者首次 HF 住院风险 [36]。

索格列净（sotagliflozin）是第一个上市的 SGLT1/2 双重抑制剂。有研究招募了 1 222 例近期 HF 病情恶化需住院治疗的 T2DM 患者，分为索格列净观察组及对照组，主要研究终点为 CVD 死亡、HF 住院及急诊就诊总的发生数量，中位随访期为 9 个月。结果显示，观察组主要终点事件发生率较对照组降低 33%，HF 住院和急诊就诊率降低 36%，但组间 CVD 死亡率和全因死亡率无明显差异 [37]。该研究首次证实了索格列净对近期急性 HF 入院 T2DM 患者的疗效 [38]。亚组分析结果显示，对 LVEF ≥ 50% 的 HFpEF 和 LVEF ＜ 50% 的 HFrEF，治疗后主要研究终点事件的发生率分别降低 52%、38%[37]。

2.3 HFrEF

有研究纳入 263 例 LVEF ＜ 40% 的 HF 患者，采用达格列净治疗 12 周。结果显示，无论患者伴或不伴 DM，达格列净均可改善 HF 相关健康状况 [39]。之后，该研究又招募了 4 744 例 LVEF ＜ 40% 的 HF 患者（非 DM 患者占 58%），分为达格列净观察组及对照组，主要终点为 CVD 死亡或 HF 恶化（HF 住院或紧急就诊）组成的复合终点，中位随访期 18.2 个月 [40]。结果显示，在 HF 标准治疗基础上，达格列净可显著降低 CVD 死亡或 HF 恶化风险 26%，其中 CVD 死亡风险下降 18%，HF 恶化风险下降 30%[11]。

亚组分析显示，主要终点风险在 HFrEF 合并 DM 组中降低 25%，在 HFrEF 不合并 DM 组的风险降低 23%，两组间结果一致[41]。

有研究纳入3 730例LVEF≤40%的HFrEF患者，约 50% 患者有 DM 病史。患者在 HF 标准治疗基础上加用恩格列净或安慰剂，主要终点为包括 CVD 死亡和 HF 住院的复合终点，中位随访期为 16 个月[42]。结果显示，接受恩格列净治疗的患者 CVD 死亡或因 HF 住院的综合风险较接受安慰剂者降低 25%，这一差异主要源于 HF 住院风险降低 31%，而全因死亡风险和 CVD 死亡风险未发生显著降低[12]。这种获益与 HFrEF 患者是否合并 DM 无关，亦不受糖化血红蛋白（glycosylated hemoglobin，HbA1c）基线水平的影响，且恩格列净不会降低非DM患者的HbA1c水平，亦未增加低血糖风险[43]。另外，基线 hs-cTnT 水平亦不影响恩格列净对 HFrEF 患者的心血管获益[44]。

上述研究结果一致的是，恩格列净、达格列净均降低了 HF 住院风险；不同的是，达格列净降低了 CVD 死亡风险及全因死亡风险，且较安慰剂组差异有统计学意义，而恩格列净降低的 CVD 死亡风险和全因死亡风险较安慰剂差异无统计学意义。meta 分析结果表明，两项研究合并后的 CVD 死亡风险降低 14%，全因死亡风险降低 13%，首次 HF 住院和 CVD 死亡风险降低 26%[45]。然而，新型 HF 治疗药物需考虑这种获益是否为既定疗法之外的获益，尤其是已被指南作为 HF 的Ⅰ类推荐治疗药物的沙库巴曲缬沙坦[46]。亚组分析结果表明，沙库巴曲缬沙坦治疗组中，达格列净或恩格列净的 HF 获益并未降低[47-48]，甚至恩格列净降低 CVD 死亡或 HF 住院风险达 36%，高于未接受沙库巴曲缬沙坦治疗组，可推测恩格列净联合沙库巴曲缬沙坦治疗 HF 可能具有更多获益[48]。

研究表明，SGLT2 抑制剂对 HFrEF 的治疗获益独立于治疗 HF 的其他药物[49]。一项研究对比评估了“新四联疗法”（ARNI、BB、扩血管药和 SGLT2 抑制剂）与“传统疗法”（ACEI/ARB 和 BB）在 HFrEF 患者中的疗效，主要终点为 CVD 死亡或首次 HF 住院的复合终点。结果显示，与“传统疗法”相比，“新四联疗法”的主要复合终点事件风险降低 62%，CVD 死亡风险降低 50%，HF 入院风险降低 68%，全因死亡风险降低 47%[50]。

2.4 HFpEF

所有 HF 中 HFpEF 占比约 50%，但目前治疗 HFpEF 主要是使用利尿剂以改善症状，尚无明确、有效的改善 HFpEF 预后的药物[51]。有研究显示，艾托格列净降低 HFpEF 患者首次 HF 住院风险 30%[36]，索格列净降低 HFpEF 患者 CVD 死亡、HF 住院和 HF 急诊就诊事件发生率达 50%[37]。但由于样本量较少，还需大型临床研究对 SGLT2 抑制剂在 HFpEF 人群的疗效和安全性进行全面评估。目前有一项正在进行的关于恩格列净对 HFpEF 疗效的临床研究，该研究已完成入组，共纳入 5 988 例 LVEF ＞ 40%、有症状的 HFpEF 患者，其中合并 DM 患者占 49%，合并 CKD 占 50%，主要终点为包括 CVD 死亡和 HF 住院的复合终点[52]。另一项正在进行的评估达格列净对 HFpEF 疗效的随机、双盲、安慰剂对照研究，计划纳入 6 100 例 LVEF ＞ 40%、有结构性心脏病（structural heart disease）的 HFpEF 患者，主要终点为 CVD 死亡、HF 住院或急诊就诊[53]。这两项研究的结果有望提供更多关于 SGLT2 抑制剂对 HFpEF 患者预后影响的可靠数据。

3 SGLT2 抑制剂的安全性

尽管 SGLT2 抑制剂在临床研究中具有良好耐受性，但上市后临床上患者陆续出现了严重尿路感染（urinary tract infection，UTI）、生殖器真菌感染（genital fungal infection）、糖尿病酮症酸中毒（diabetic ketoacidosis，DKA）、血容量不足（hypovolemia）等不良反应。

SGLT2 抑制剂引起 UTI 的风险在不同研究中有所差异。一项 meta 分析结果显示，除使用大剂量达格列净（≥ 10 mg）外，SGLT2 抑制剂未增加 UTI 风险[54]。但是上市后的报告显示，SGLT2 抑制剂可

引起严重的 UTI，包括需住院的尿脓毒症（urosepsis）和肾盂肾炎（pyelonephritis）患者[55]。生殖器真菌感染是 SGLT2 抑制剂常见的不良反应，在女性、有既往生殖器真菌感染史、血糖控制不佳、肥胖、卫生习惯差及免疫力低下的人群中发生率更高[56]。SGLT2 抑制剂还可导致一种极其罕见但危及生命的生殖器感染——福尼尔坏疽（Fournier sgangrene），通常发生于开始使用 SGLT2 抑制剂后几个月内[57]。SGLT2 抑制剂还可引起血容量不足相关不良反应，而血容量不足引起的跌倒风险增加可能是既往研究中使用卡格列净患者骨折（fracture）风险增加的原因之一[55]。DKA 亦是 SGLT2 抑制剂常见的不良反应之一，虽然其发生率较低，但由于这类患者血糖水平（＜ 14 mmol/L）通常低于 DKA 的典型水平，致使这类 DKA 不易被识别，导致治疗延后[58]。外科手术等应激状态可使接受 SGLT2 抑制剂治疗的患者发生 DKA 的风险升高，FDA 建议应在择期手术前 3 d 停用卡格列净、达格列净及恩格列净，手术前 4 d 停用艾托格列净。虽然 SGLT2 抑制剂可改善 DM 患者的肾脏结局，但临床上已有发生急性肾损伤（acute kidney injury）的病例报告。

4 SGLT2 抑制剂治疗 HF 的临床应用

基于大量证据支持，许多专业指南建议对已确诊 HF 的 T2DM 患者，在生活方式干预及二甲双胍（melbine）一线治疗基础上将 SGLT2 抑制剂纳入降糖方案[59-60]。然而，目前 SGLT2 抑制剂在心血管内科处方中占比仍较低。2013 年 1 月至 2019 年 6 月美国一家医学中心心血管内科开具的 SGLT2 抑制剂处方数量占所有科室总 SGLT2 抑制剂处方数量的 6%，而心血管内科 SGLT2 抑制剂处方量较少的原因之一是 SGLT2 抑制剂被认为是一类降糖药[61-62]。随着相关研究的开展，SGLT2 抑制剂被证实在不合并 DM 的 HFrEF 患者中具有一致的 HF 获益。随后，达格列净在美国、欧盟、日本及中国获批用于治疗新的适应证，无论 HFrEF 成人患者是否合并 DM，均可使用达格列净以降低 CVD 死亡和 HF 恶化风险。2020 年更新的关于 HF 治疗的加拿大指南和 2021 年更新的美国专家共识中，均建议将 SGLT2 抑制剂用于治疗合并或不合并 T2DM 的轻、中度 HFrEF（LVEF ≤ 40%）患者，以改善症状，提高生活质量，并降低住院和 CVD 死亡风险[63-64]。

5 结语

目前，HF 的防治手段仍在不断探索及完善中，尽早识别 HF 高风险者，尽量将 HF 治疗药物的剂量滴定至指南推荐的目标剂量或患者最大耐受剂量，对于预防 HF 和改善预后至关重要。虽然近年来，在 ACEI/ARB、BB、MRA 和 ARNI 等的治疗下，慢性 HF 患者的生存率有所提高，但仍有较高的反复住院及死亡残余风险，故开发新型 HF 治疗药物十分必要，尤其是可改善 HFpEF 预后的药物。

作为一类新型抗高血糖药，SGLT2 抑制剂被证实不仅可改善 T2DM 患者的血糖，还可降低 HF 住院和 CVD 死亡风险，且无论是否合并 DM，SGLT2 抑制剂改善 HFrEF 患者预后的作用一致。基于这些研究结果，SGLT2 抑制剂已经成为一种新的 HFrEF 基础治疗药物。然而，SGLT2 抑制剂改善 HFrEF 预后的明确机制及对 HFpEF 预后的影响仍需开展进一步研究。

参考文献：

[1] Hao G, Wang X, Chen Z, *et al*. Prevalence of heart failure and left ventricular dysfunction in China: the China hypertension survey, 2012-2015[J]. Eur J Heart Fail, 2019, 21(11): 1329-1337.

[2] Murphy SP, Ibrahim NE, Januzzi JL Jr. Heart failure with reduced ejection fraction: a review[J]. JAMA, 2020, 324(5): 488-504.

[3] 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.

[4] Verma S, Mcmurray JJV. The serendipitous story of SGLT2 inhibitors in heart failure[J]. Circulation, 2019, 139(22):

2537-2541.

[5] Mcallister DA, Read SH, Kerssens J, *et al*. Incidence of hospitalization for heart failure and case-fatality among 3.25 million people with and without diabetes mellitus[J]. Circulation, 2018, 138(24): 2774-2786.

[6] 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.

[7] Zareini B, Blanche P, D'souza M, *et al*. Type 2 diabetes mellitus and impact of heart failure on prognosis compared to other cardiovascular diseases: a nationwide study[J]. Circ Cardiovasc Qual Outcomes, 2020, 13(7): e006260.

[8] 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.

[9] Kosiborod M, Cavender MA, Fu AZ, *et al*. Lower risk of heart failure and death in patients initiated on sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs: the CVD-REAL study (comparative effectiveness of cardiovascular outcomes in new users of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors)[J]. Circulation, 2017, 136(3): 249-259.

[10] 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.

[11] 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.

[12] Anker SD, Butler J, Filippatos G, *et al*. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure[J]. N Engl J Med, 2020, 383(15): 1413-1424.

[13] Swedberg K, Komajda M, Böhm M, *et al*. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study[J]. Lancet, 2010, 376(9744): 875-885.

[14] 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.

[15] Cowie MR, Fisher M. SGLT2 inhibitors: mechanisms of cardiovascular benefit beyond glycaemic control[J]. Nat Rev Cardiol, 2020, 17(12): 761-772.

[16] Zelniker TA, Braunwald E. Mechanisms of cardiorenal effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors: JACC state-of-the-art review[J]. J Am Coll Cardiol, 2020, 75(4): 422-434.

[17] Marton A, Kaneko T, Kovalik JP, *et al*. Organ protection by SGLT2 inhibitors: role of metabolic energy and water conservation[J]. Nat Rev Nephrol, 2021, 17(1): 65-77.

[18] Lopaschuk GD, Verma S. Mechanisms of cardiovascular benefits of sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors: a state-of-the-art review[J]. JACC Basic Transl Sci, 2020, 5(6): 632-644.

[19] Zinman B, Inzucchi SE, Lachin JM, *et al*. Rationale, design, and baseline characteristics of a randomized, placebo-controlled cardiovascular outcome trial of empagliflozin (EMPA-REG OUTCOME™)[J]. Cardiovasc Diabetol, 2014, 13: 102.

[20] Mcguire DK, Zinman B, Inzucchi SE, *et al*. Effects of empagliflozin on first and recurrent clinical events in patients with type 2 diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease: a secondary analysis of the EMPA-REG OUTCOME trial[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2020, 8(12): 949-959.

[21] 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.

[22] Fitchett D, Inzucchi SE, Lachin JM, *et al*. Cardiovascular mortality reduction with empagliflozin in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease[J]. J Am Coll Cardiol, 2018, 71(3): 364-367.

[23] Verma S, Mazer CD, Bhatt DL, *et al*. Empagliflozin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and left ventricular hypertrophy: a subanalysis of the EMPA-REG OUTCOME trial[J]. Diabetes Care, 2019, 42(3): e42-e44.

[24] Fitchett D, Inzucchi SE, Cannon CP, *et al*. Empagliflozin reduced mortality and hospitalization for heart failure across the spectrum of cardiovascular risk in the EMPA-REG OUTCOME trial[J]. Circulation, 2019, 139(11): 1384-1395.

[25] Mahaffey KW, Neal B, Perkovic V, *et al*. Canagliflozin for primary and secondary prevention of cardiovascular events: results from the CANVAS program (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study)[J]. Circulation, 2018, 137(4): 323-334.

[26] Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, *et al*. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy[J]. N Engl J

Med, 2019, 380(24): 2295-2306.

[27] Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, *et al*. The design and rationale for the dapagliflozin effect on cardiovascular events (DECLARE)-TIMI 58 trial[J]. Am Heart J, 2018, 200: 83-89.

[28] 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.

[29] Furtado RHM, Bonaca MP, Raz I, *et al*. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and previous myocardial infarction[J]. Circulation, 2019, 139(22): 2516-2527.

[30] Bonaca MP, Wiviott SD, Zelniker TA, *et al*. Dapagliflozin and cardiac, kidney, and limb outcomes in patients with and without peripheral artery disease in DECLARE-TIMI 58[J]. Circulation, 2020, 142(8): 734-747.

[31] Zelniker TA, Morrow DA, Mosenzon O, *et al*. Relationship between baseline cardiac biomarkers and cardiovascular death or hospitalization for heart failure with and without sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor therapy in DECLARE-TIMI 58[J]. Eur J Heart Fail, 2021, 23(6): 1026-1036.

[32] Cahn A, Mosenzon O, Wiviott SD, *et al*. Efficacy and safety of dapagliflozin in the elderly: analysis from the DECLARE-TIMI 58 study[J]. Diabetes Care, 2020, 43(2): 468-475.

[33] Zelniker TA, Bonaca MP, Furtado RHM, *et al*. Effect of dapagliflozin on atrial fibrillation in patients with type 2 diabetes mellitus: insights from the DECLARE-TIMI 58 trial[J]. Circulation, 2020, 141(15): 1227-1234.

[34] Kato ET, Silverman MG, Mosenzon O, *et al*. Effect of dapagliflozin on heart failure and mortality in type 2 diabetes mellitus[J]. Circulation, 2019, 139(22): 2528-2536.

[35] Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, *et al*. Cardiovascular outcomes with ertugliflozin in type 2 diabetes[J]. N Engl J Med, 2020, 383(15): 1425-1435.

[36] Cosentino F, Cannon CP, Cherney DZI, *et al*. Efficacy of ertugliflozin on heart failure-related events in patients with type 2 diabetes mellitus and established atherosclerotic cardiovascular disease: results of the VERTIS CV trial[J]. Circulation, 2020, 142(23): 2205-2215.

[37] 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.

[38] Docherty KF, Mcmurray JJV. SOLOIST-WHF and updated meta-analysis: sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors should be initiated in patients hospitalized with worsening heart failure[J]. Eur J Heart Fail, 2021, 23(1): 27-30.

[39] Nassif ME, Windsor SL, Tang F, *et al*. Dapagliflozin effects on biomarkers, symptoms, and functional status in patients with heart failure with reduced ejection fraction: the DEFINE-HF trial[J]. Circulation, 2019, 140(18): 1463-1476.

[40] Mcmurray JJV, Demets DL, Inzucchi SE, *et al*. A trial to evaluate the effect of the sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor dapagliflozin on morbidity and mortality in patients with heart failure and reduced left ventricular ejection fraction (DAPA-HF)[J]. Eur J Heart Fail, 2019, 21(5): 665-675.

[41] Petrie MC, Verma S, Docherty KF, *et al*. Effect of dapagliflozin on worsening heart failure and cardiovascular death in patients with heart failure with and without diabetes[J]. JAMA, 2020, 323(14): 1353-1368.

[42] Packer M, Butler J, Filippatos GS, *et al*. Evaluation of the effect of sodium-glucose co-transporter 2 inhibition with empagliflozin on morbidity and mortality of patients with chronic heart failure and a reduced ejection fraction: rationale for and design of the EMPEROR-reduced trial[J]. Eur J Heart Fail, 2019, 21(10): 1270-1278.

[43] Anker SD, Butler J, Filippatos G, *et al*. Effect of empagliflozin on cardiovascular and renal outcomes in patients with heart failure by baseline diabetes status: results from the EMPEROR-reduced trial[J]. Circulation, 2021, 143(4): 337-349.

[44] Packer M, Januzzi JL, Ferreira JP, *et al*. Concentration-dependent clinical and prognostic importance of high-sensitivity cardiac troponin T in heart failure and a reduced ejection fraction and the influence of empagliflozin: the EMPEROR-reduced trial[J]. Eur J Heart Fail, 2021, 23(9): 1529-1538.

[45] Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, *et al*. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-reduced and DAPA-HF trials[J]. Lancet, 2020, 396(10254): 819-829.

[46] Jarcho JA. More evidence for SGLT2 inhibitors in heart failure[J]. N Engl J Med, 2020, 383(15): 1481-1482.

[47] Docherty KF, Jhund PS, Inzucchi SE, *et al*. Effects of dapagliflozin in DAPA-HF according to background heart failure therapy[J]. Eur Heart J, 2020, 41(25): 2379-2392.

[48] Packer M, Anker SD, Butler J, *et al*. Influence of neprilysin

inhibition on the efficacy and safety of empagliflozin in patients with chronic heart failure and a reduced ejection fraction: the EMPEROR-reduced trial[J]. Eur Heart J, 2021, 42(6): 671-680.

[49] Ferreira JP, Zannad F, Pocock SJ, *et al*. Interplay of mineralocorticoid receptor antagonists and empagliflozin in heart failure: EMPEROR-reduced[J]. J Am Coll Cardiol, 2021, 77(11): 1397-1407.

[50] Vaduganathan M, Claggett BL, Jhund PS, *et al*. Estimating lifetime benefits of comprehensive disease-modifying pharmacological therapies in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a comparative analysis of three randomised controlled trials[J]. Lancet, 2020, 396(10244): 121-128.

[51] Rossignol P, Hernandez AF, Solomon SD, *et al*. Heart failure drug treatment[J]. Lancet, 2019, 393(10175): 1034-1044.

[52] Pabel S, Hamdani N, Sossalla S. A mechanistic rationale for the investigation of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in heart failure with preserved ejection fraction. Letter regarding the article 'Baseline characteristics of patients with heart failure with preserved ejection fraction in the EMPEROR-preserved trial'[J]. Eur J Heart Fail, 2021, 23(5): 841.

[53] Williams DM, Evans M. Dapagliflozin for heart failure with preserved ejection fraction: will the DELIVER study deliver?[J]. Diabetes Ther, 2020, 11(10): 2207-2219.

[54] Donnan JR, Grandy CA, Chibrikov E, *et al*. Dose response of sodium glucose cotransporter-2 inhibitors in relation to urinary tract infections: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials[J]. CMAJ Open, 2018, 6(4): e594-e602.

[55] Mcgill JB, Subramanian S. Safety of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors[J]. Am J Cardiol, 2019, 124(Suppl 1): S45-S52.

[56] Vardeny O. The sweet spot: heart failure prevention with SGLT2 inhibitors[J]. Am J Med, 2020, 133(2): 182-185.

[57] Hu Y, Bai Z, Tang Y, *et al*. Fournier gangrene associated with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors: a pharmacovigilance study with data from the U.S. FDA Adverse Event Reporting System[J]. J Diabetes Res, 2020, 2020: 3695101.

[58] Handelsman Y, Henry RR, Bloomgarden ZT, *et al*. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Position Statement on the association of SGLT-2 inhibitors and diabetic ketoacidosis[J]. Endocr Pract, 2016, 22(6): 753-762.

[59] Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, *et al*. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD[J]. Eur Heart J, 2020, 41(2): 255-323.

[60] American Diabetes Association. Cardiovascular disease and risk management: standards of medical care in diabetes-2021[J]. Diabetes Care, 2021, 44(Suppl 1): S125-S150.

[61] Gao Y, Peterson E, Pagidipati N. Barriers to prescribing glucose-lowering therapies with cardiometabolic benefits[J]. Am Heart J, 2020, 224: 47-53.

[62] Hamid A, Vaduganathan M, Oshunbade AA, *et al*. Antihyperglycemic therapies with expansions of US Food and Drug Administration Indications to reduce cardiovascular events: prescribing patterns within an academic medical center[J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2020, 76(3): 313-320.

[63] O'meara E, Mcdonald M, Chan M, *et al*. CCS/CHFS Heart Failure Guidelines: clinical trial update on functional mitral regurgitation, SGLT2 inhibitors, arni in HFpEF, and tafamidis in amyloidosis[J]. Can J Cardiol, 2020, 36(2): 159-169.

[64] Maddox TM, Januzzi JL Jr, Allen LA, *et al*. 2021 Update to the 2017 ACC expert consensus decision pathway for optimization of heart failure treatment: answers to 10 pivotal issues about heart failure with reduced ejection fraction: a report of the American college of cardiology solution set oversight committee[J]. J Am Coll Cardiol, 2021, 77(6): 772-810.

（编辑：虞　瑛）