

综述

钠-葡萄糖共转运蛋白2抑制剂对2型糖尿病患者心血管保护作用的研究进展

孙 敏, 张冬颖

重庆医科大学附属第一医院心血管内科, 重庆 400016

[摘要] 钠-葡萄糖共转运蛋白2抑制剂(sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, SGLT2i)是一种新型降糖药,可降低2型糖尿病患者的全因死亡率,以及发生主要不良心脏事件和因心力衰竭而住院的风险。研究发现,除降糖作用外,SGLT2i还可通过降低心脏前后负荷、改善血流动力学、抗心肌纤维化、改变心脏能量供应等机制发挥心血管保护作用。该文对近年来有关SGLT2i的相关临床试验及机制进行综述,探讨SGLT2i对2型糖尿病患者的心血管保护作用。

[关键词] 钠-葡萄糖共转运蛋白2抑制剂;2型糖尿病;心血管疾病;恩格列净;卡格列净;达格列净

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2021.03.019 **[中图分类号]** R587.2 **[文献标志码]** A

Progress of cardioprotection effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor on patients with type 2 diabetes

SUN Min, ZHANG Dong-ying

Department of Cardiovascular, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China

[Abstract] As a novel anti-diabetes drug, sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor (SGLT2i) can decrease the all-cause mortality, the risk of major adverse cardiac event (MACE) and rate of heart failure hospitalization in patients with type 2 diabetes. Studies found that besides the function of glycemic control, SGLT2i could reduce the preload and afterload of heart, improve the hemodynamics, attenuate myocardial fibrosis and rejuvenate myocardial energetics. In this paper, clinical trials about SGLT2i in recent years and the mechanisms are reviewed to discuss the progress of the cardioprotection effect of SGLT2i on patients with type 2 diabetes.

[Key words] sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor; type 2 diabetes; cardiovascular disease; empagliflozin; canagliflozin; dapagliflozin

随着社会经济的发展及人口老龄化的加剧,2型糖尿病(type 2 diabetes melitus, T2DM)逐渐成为严重影响人们生活质量的公共卫生问题^[1]。心血管疾病是糖尿病患者的常见并发症。研究发现,糖尿病合并心血管疾病的患者血糖控制更差^[2],且心血管疾病是糖尿病患者的首要死因^[3]。既往研究表明,传统降糖药在心血管疾病方面的作用有限^[4],甚至可能增加发生心血管疾病的风险^[5],强化降糖治疗也未能降低发生心脑血管事件的风险^[6-7]。2008年,美国食品药品监督管理局规定对所有新型降糖药,均需评估其心血管安全性^[8]。而后,随着对相关降糖药的深入研究,多种新型降糖药物如胰升血糖素样肽1(glucagons-like peptide-1, GLP-1)受体激动剂、钠-葡萄糖共转运蛋白2抑制剂(sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, SGLT2i)、二肽基肽酶4

(dipeptidyl peptidase-4, DPP-4)抑制剂先后进入临床,不仅使降糖治疗所致低血糖风险降低,还在降血压、减轻体质量等方面发挥了不同程度的作用。其中,SGLT2i因突出的心血管保护作用备受关注。本文着重综述SGLT2i对T2DM患者的心血管保护作用以及相关机制。

1 SGLT2i 药物作用机制

SGLT2i主要通过降低肾脏近曲小管钠-葡萄糖共转运蛋白2(sodium-glucose cotransporter 2, SGLT2)对葡萄糖的亲和力,减少肾脏对葡萄糖的重吸收,增加尿糖排泄,最终降低血糖浓度^[9-12]。研究证实,SGLT2i可使HbA1C下降0.37%~1.6%^[13-15],空腹血糖下降9~38 mg/dL^[16]。

[作者简介] 孙 敏(1995—),女,硕士生;电子信箱:2445176549@qq.com。

[通信作者] 张冬颖,电子信箱:zdy202284@126.com。

[Corresponding Author] ZHANG Dong-ying, E-mail: zdy202284@126.com。

[网络首发] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/31.2045.R.20210125.1136.004.html> (2021-01-25 15:24:23)。

2 SGLT2i临床研究进展

目前已有充分的证据表明 SGLT2i 药物可使糖尿病患者心血管症状改善。虽然早期一项小样本临床研究报道了卡格列净可能增加糖尿病患者短期心血管疾病风险^[17], 但随后 EMPA-REG OUTCOME^[18]、CVD-REAL^[19]、CANVAS^[20]、Paterno 等^[21]的研究、CVD-REAL 2^[22]、DECLARE-TIMI 58^[23]、DAPA-HF^[24]等大型研究均证实了 SGLT2i 对糖尿病患者心血管的保护作用。

EMPA-REG OUTCOME 研究^[18]首次证实, 恩格列净具有心血管保护作用。该研究共纳入 7 020 例 T2DM 患者, 在中位随访 3.1 年后发现, 恩格列净对高心血管疾病风险患者具有显著作用。为进一步验证 EMPA-REG OUTCOME 研究结论, CVD-REAL 研究^[19]在真实世界中评估 SGLT2i (卡格列净 53%、达格列净 42%、恩格列净 5%) 的心血管保护作用, 证实上述 3 种 SGLT2i 药物均具有心血管保护作用, 低心血管疾病风险患者同样受益。CANVAS 研究^[20]也进一步确认了卡格列净的心血管和肾脏保护作用。Paterno 等^[21]研究首次将 SGLT2i (卡格列净) 与其他口服降糖药 (DPP-4 抑制剂、GLP-1 受体激动剂、磺脲类药物) 进行比较, 发现卡格列净可显著降低 T2DM 患者心力衰竭 (心衰) 住院率。CVD-REAL 2 研究^[22]弥补了 CVD-REAL 研究的不足, 将研究对象从美国和欧洲扩展到亚太、中东和北美地区, 证实 SGLT2i 的心血管保护作用不受地域、种族限制。DECLARE-TIMI 58 研究^[23]证实, 达格列净对伴多种动脉粥样硬化性心血管疾病 (atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD) 危险因素或已患有 ASCVD 的 T2DM 患者有心血管保护作用, 可预防心衰发生。DAPA-HF 研究^[24]首次证实达格列净可延缓射血分数减少型心衰的进展。以上研究表明 SGLT2i 对心血管具有保护作用, 下文将从终点事件及临床获益方面着重讨论 SGLT2i 的心血管保护作用。

2.1 全因死亡风险降低

以上 EMPA-REG OUTCOME 研究、CVD-REAL 研究、CANVAS 研究、Paterno 等研究、CVD-REAL 2 研究、DECLARE-TIMI 58 研究均证实 SGLT2i 可降低 T2DM 患者的全因死亡率。EMPA-REG OUTCOME 研究中, 恩格列净组患者全因死亡风险显著降低 32% ($P<0.001$, 95%CI 0.57~0.82)。值得注意的是, 这种全因死亡风险的获益在试验早期就已显现出来^[18]。随后, CVD-REAL 研究发现, 与其他降糖药相比, SGLT2i 可使 T2DM 患者全

因死亡风险降低 51% ($P<0.001$, 95%CI 0.41~0.57)。CANVAS 研究发现, 卡格列净可使 T2DM 患者全因死亡风险降低 13% (优效性 $P=0.24$, 95%CI 0.74~1.01)。Paterno 等研究发现, 卡格列净组全因死亡风险比分别为 DPP-4 抑制剂组、GLP-1 受体激动剂组、磺脲类药物组的 0.66 (95%CI 0.25~1.74)、0.77 (95%CI 0.32~1.85) 和 1.34 (95%CI 0.47~3.87)。但需要注意, Paterno 等研究并非随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT) 研究。CVD-REAL 2 研究发现, SGLT2i 可使 T2DM 患者全因死亡风险降低 49% ($P<0.001$, 95%CI 0.37~0.70)。DECLARE-TIMI 58 研究发现, 达格列净可使 T2DM 患者全因死亡风险降低 7% (95%CI 0.82~1.04)。

上述研究显示, 与安慰剂或传统降糖药相比, SGLT2i 在降低 T2DM 患者全因死亡率方面有显著优效性。然而, 目前没有 RCT 研究头对头 (Head to Head) 比较 SGLT2i 与 GLP-1 受体激动剂, 或 SGLT2i 与 DPP-4 抑制剂的全因死亡风险获益有无差异。从已有的真实世界数据来看, 与新型降糖药 (GLP-1 受体激动剂或 DPP-4 抑制剂) 相比, SGLT2i 并未显示出明显优效性, 这一方面还有待进一步研究。

2.2 主要不良心脏事件风险降低

主要不良心脏事件 (major adverse cardiac event, MACE) 包括心血管疾病死亡、非致死性心肌梗死或非致死性卒中。多项研究显示, SGLT2i 在降低 T2DM 患者 MACE 风险方面有不同获益。

EMPA-REG OUTCOME 研究发现, 恩格列净可使 T2DM 患者 MACE 风险降低 14% (非劣效性 $P<0.001$, 优效性 $P=0.04$; 95%CI 0.74~0.99)。CANVAS 研究发现, 卡格列净同样可使 T2DM 患者 MACE 风险降低 14% (非劣效性 $P<0.001$, 优效性 $P=0.02$; 95%CI 0.75~0.97)。然而, DECLARE-TIMI 58 研究对 T2DM 患者随访 4.2 年后, 未发现达格列净在降低 T2DM 患者 MACE 风险方面的优效性 ($HR=0.93$, $P=0.17$, 95%CI 0.84~1.03)。将该研究与其他研究对比发现, DECLARE-TIMI 58 研究纳入人群中, 女性患者更多、平均年龄更大、平均 HbA1C 水平更高、BMI 更大、确诊 ASCVD 患者更少, 即纳入人群中一级预防患者比例较其他研究高, 这可能是达格列净未显示降低 T2DM 患者 MACE 风险优效性, 仅显示非劣效性的原因。

一项对 EMPA-REG OUTCOME 研究、CANVAS 研究和 DECLARE-TIMI 58 研究进行的 meta 分析^[25]显示, SGLT2i 可使 T2DM 患者 MACE 风险降低 11% ($P=0.001$ 4,

95%CI 0.83~0.96), 但此现象仅在有 ASCVD 的患者中出现 ($HR=0.86$, 95%CI 0.80~0.93), 对无 ASCVD 患者无显著影响 ($HR=1.00$, 95%CI 0.87~1.16)。这可能与上述 3 项研究中不伴 ASCVD 患者样本量太小有关 (EMPA-REG OUTCOME 研究纳入人群都已确诊心血管疾病, CANVAS 研究中 65.6% 的患者有心血管疾病, DECLARE-TIMI 58 研究中 40.5% 的患者有 ASCVD)。以上分析说明, SGLT2i 可降低 T2DM 伴 ASCVD 患者的 MACE 风险, 但若要全面评估 SGLT2i 在降低 T2DM 患者 MACE 风险方面的作用, 需扩大无 ASCVD 患者样本量后再次进行临床试验。

虽然不同 SGLT2i 治疗 MACE 有大同小异的结局, 但多项研究均证实 SGLT2i 可降低 T2DM 患者的心血管死亡风险。EMPA-REG OUTCOME 研究发现, 恩格列净组心血管疾病死亡风险较安慰剂组降低 38% ($P<0.001$, 95%CI 0.49~0.77)。与其在降低全因死亡风险方面的作用相同, 该获益同样在试验早期就已充分显现出来^[18]。CANVAS 研究发现, 卡格列净可使 T2DM 患者的心血管疾病死亡风险降低 13% (95%CI 0.72~1.06)。DECLARE-TIMI 58 研究发现, 达格列净组心血管疾病死亡或心衰住院复合终点风险较安慰剂对照组减少 17% (优效性 $P=0.005$, 95%CI 0.73~0.95), 但心血管疾病死亡风险比较, 组间差异无统计学意义 ($HR=0.98$, 95%CI 0.82~1.17)。

以上研究证实, SGLT2i 可降低 T2DM 患者 MACE 发生率, 尤其是心血管疾病死亡率, 提示这一类药物可能有类效应。虽然, 目前暂无研究比较 SGLT2i 与传统降糖药对 MACE 或心血管疾病的影响; 但既往研究^[6-7]已证实, 传统降糖治疗或强化降糖治疗并不能明显改善 T2DM 患者的心血管结局。因此, 在降低 T2DM 患者 MACE 或心血管疾病死亡风险方面, SGLT2i 可能优于传统降糖药物, 但仍需进一步探索。

2.3 因心衰而住院的风险降低

多项研究证实, SGLT2i 可显著降低 T2DM 患者的心衰住院率。EMPA-REG OUTCOME 研究发现, 恩格列净可使 T2DM 患者心衰住院风险降低 35% ($P=0.002$, 95%CI 0.50~0.85)。CVD-REAL 研究发现, SGLT2i 可使 T2DM 患者心衰住院风险降低 39% ($P<0.001$, 95%CI 0.51~0.73)。CANVAS 研究发现, 卡格列净可使 T2DM 患者心衰住院风险降低 33% (95%CI 0.52~0.87)。Paterno E 研究发现, 与 DPP-4 抑制剂、GLP-1 受体激动剂、磺脲类药物相比, 卡格列净可分别使 T2DM 患者心衰住院风险降低 30% (95%CI 0.54~0.92)、39% (95%CI 0.47~0.78)

和 49% (95%CI 0.38~0.67)。同时, 该研究证实, 卡格列净降低心衰住院率的获益在治疗最初 6 个月内就已显现。CVD-REAL 2 研究发现, SGLT2i 可使 T2DM 患者心衰住院风险降低 36% ($P=0.001$, 95%CI 0.50~0.82)。DECLARE-TIMI 58 研究发现, 达格列净可使 T2DM 患者心衰住院风险降低 27% (95%CI 0.61~0.88)。上述研究证明, SGLT2i 可降低 T2DM 患者心衰住院率。

但以上各试验仅在基线时纳入部分心衰的 T2DM 患者, 且均不以治疗心衰为目的; 因此, 上述试验仅部分证实 SGLT2i 可预防心衰, 未证实其能延缓心衰进展。其次, 上述研究也不足以确定 SGLT2i 对心衰的作用是否适用于非糖尿病患者。

DAPA-HF 研究结果显示, 达格列净可使射血分数降低型心衰患者心衰恶化风险降低 30% ($P=0.000\ 03$, 95%CI 0.59~0.83), 其中 T2DM 患者心衰恶化风险降低 23% (95%CI 0.61~0.95), 非糖尿病患者心衰恶化风险降低 38% (95%CI 0.48~0.80)。该研究证实, 无论伴或不伴 T2DM, SGLT2i 均可延缓射血分数降低型心衰的进展。

上述研究证实 SGLT2i 在降低 T2DM 患者心衰住院率方面有显著作用, 证实 SGLT2i 不仅能预防心衰, 甚至可能延缓心衰进展。但要完全证实 SGLT2i 对心衰的作用, 尚需观察其对射血分数保留型和射血分数中间型心衰患者的影响。

通过对以上各大型临床试验的分析发现, SGLT2i 对 T2DM 合并 (或不合并) 心血管疾病的患者都具有心血管保护作用, 减少了其全因死亡、心血管疾病死亡和心衰住院 (或再入院) 风险, 甚至还可能降低心肌梗死和卒中风险, 这为 T2DM 患者的心血管疾病预后带来了新希望。

3 SGLT2i 的心血管保护机制

研究^[26]显示, SGLT2 主要分布在肾脏皮质中, 主要通过肾脏皮质中 SGLT2 受体特异性结合发挥作用。

3.1 降低心脏前后负荷和改善血流动力学

SGLT2i 增加尿钠排泄。尿钠增加可发挥渗透性利尿作用, 减少水钠潴留, 减轻心脏前后负荷^[27]。SGLT2i 对循环血容量影响很小, 其排泄的主要是间质内多余的水^[28]。另一方面, SGLT2i 通过管球反馈使肾小球滤过减少, 尿蛋白排泄减少^[27], 从而延缓糖尿病肾病的发生和发展, 改善血流动力学, 最终发挥心血管保护作用。

3.2 抗心肌纤维化

动物实验显示, 恩格列净可通过降低转化生长因子 $\beta 1$ 、I型胶原蛋白和III型胶原蛋白表达抑制心肌纤维化, 发挥心脏保护作用^[29]。此外其还可通过促进巨噬细胞由M1型向M2型转化, 抑制 α -平滑肌肌动蛋白、连接组织生长因子、基质金属蛋白酶2、人纤维母细胞激活等发挥抗心肌纤维化作用^[30-31]。

3.3 改变心脏能量供应

正常情况下, 心脏可灵活选择能量底物供能。糖尿病患者心脏能量代谢受损, 心脏灵活选择能量底物的能力下降。研究^[27]表明, SGLT2i可减少肾脏对酮体的排泄, 升高体内 β -羟基丁酸水平。心肌在高血酮状态下优先利用 β -羟基丁酸供能而非游离脂肪酸^[32]。酮体氧化不仅可以改善心脏氧化应激, 增加细胞内ATP水解提供的能量, 还可以减少线粒体氧化应激, 提高线粒体效能, 稳定细胞膜电位, 减少心律失常事件发生。SGLT2i这一作用使心脏收缩增强, 心衰风险降低, 从而发挥心血管保护作用。

3.4 其他途径

除上述作用外, SGLT2i还可通过影响电解质^[33]、降低血液尿酸水平等发挥心血管保护作用。

4 总结

综上, SGLT2i有明确心血管保护作用。SGLT2i可显著降低T2DM患者全因死亡率; 但若全面比较SGLT2i与其他降糖药在真实世界中降低全因死亡率方面的作用, 还需完善RCT研究, 进行头对头比较。不同SGLT2i在降低T2DM患者MACE风险方面有不同程度的作用, 可能原因是各研究的纳入标准及基线资料不尽相同; 但就其中最重要的心血管疾病死亡风险而言, 各研究均显示SGLT2i可降低T2DM患者心血管疾病死亡风险, 但目前暂无研究比较SGLT2i与传统降糖药在降低心血管疾病死亡方面的获益。各研究已发现SGLT2i不仅能预防心衰, 甚至可能延缓心衰进展。若要完全证实SGLT2i对心衰的作用, 还需观察其对射血分数保留型和射血分数中间型心衰患者的影响。SGLT2i在TDM患者中发挥作用的机制, 除降糖作用外, 还可能与其降低心脏前后负荷、改善血流动力学、抗心肌纤维化、改变心脏能量供应等有关。

虽然SGLT2i相关研究还存在不足, 但随着对其心血管保护作用的深入研究, 未来SGLT2i必将在心血管领域发挥越来越重要的作用。在应用SGLT2i时应权衡利弊, 避免酮症酸中毒、泌尿生殖系统感染、低血压等不良事件发生。

参·考·文·献

- [1] 申珂, 郭娜, 邓健, 等. 中国近40年慢性病疾病谱变化情况[J]. 山西医药杂志, 2017, 46(8): 903-905.
- [2] Galbete A, Cambra K, Forga L, et al. Achievement of cardiovascular risk factor targets according to sex and previous history of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a population-based study[J]. J Diabetes Complicat, 2019, 33(12): 107445.
- [3] Association AD. Standards of medical care in diabetes: 2020 abridged for primary care providers[J]. Clin Diabetes, 2020, 38(1): 10-38.
- [4] Zhu JH, Yu XX, Zheng YY, et al. Association of glucose-lowering medications with cardiovascular outcomes: an umbrella review and evidence map[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2020, 8(3): 192-205.
- [5] Douros A, Dell'Aniello S, Yu OHY, et al. Sulfonylureas as second line drugs in type 2 diabetes and the risk of cardiovascular and hypoglycaemic events: population based cohort study[J]. BMJ, 2018, 362: k2693.
- [6] Turner RC, Holman RR, Cull CA, et al. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group[J]. Lancet, 1998, 352(9131): 837-853.
- [7] Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes[J]. N Engl J Med, 2008, 358(24): 2545-2559.
- [8] Schnell O, Standl E, Catrinou D, et al. Report from the 1st cardiovascular outcome trial (CVOT) summit of the diabetes & cardiovascular disease (D&CVD) EASD study group[J]. Cardiovasc Diabetol, 2016, 15: 33.
- [9] Basile J. A new approach to glucose control in type 2 diabetes: the role of kidney sodium-glucose co-transporter 2 inhibition[J]. Postgrad Med, 2011, 123(4): 38-45.
- [10] Ferrannini E, Solini A. SGLT2 inhibition in diabetes mellitus: rationale and clinical prospects[J]. Nat Rev Endocrinol, 2012, 8(8): 495-502.
- [11] Han SP, Hagan DL, Taylor JR, et al. Dapagliflozin, a selective SGLT2 inhibitor, improves glucose homeostasis in normal and diabetic rats[J]. Diabetes, 2008, 57(6): 1723-1729.
- [12] Pancholia AK. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibition for the reduction of cardiovascular events in high-risk patients with diabetes mellitus[J]. Indian Heart J, 2018, 70(6): 915-921.
- [13] Powell J, Miller SA, Taylor JR. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors: the new option for diabetes mellitus management[J]. South Med J, 2015, 108(2): 82-90.
- [14] Allegretti AS, Zhang WB, Zhou WJ, et al. Safety and effectiveness of bexagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus and stage 3a/3b CKD[J]. Am J Kidney Dis, 2019, 74(3): 328-337.
- [15] Ku EJ, Lee DH, Jeon HJ, et al. Empagliflozin versus dapagliflozin in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin, glimepiride and dipeptidyl peptide 4 inhibitors: a 52-week prospective observational study[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2019, 151: 65-73.
- [16] 高武通. 钠葡萄糖同向转运蛋白2抑制剂治疗2型糖尿病的研究新进展[J]. 浙江医学, 2018, 40(16): 1882-1885.
- [17] Matthews D, Fulcher G, Perkovic V, et al. Efficacy and safety of Canagliflozin (CANA), an inhibitor of Sodium Glucose Co-Transporter 2 (SGLT2), added on to insulin therapy with or without oral agents in type 2 diabetes (T2D) [J]. Diabetol Und Stoffwechsel, 2013, 8(S 01). DOI: 10.1055/s-0033-1341911.
- [18] 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.
- [19] 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.
- [20] 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.
- [21] Paterno E, Goldfine AB, Schneeweiss S, et al. Cardiovascular outcomes associated with canagliflozin versus other non-gliiflozin antidiabetic drugs: population based cohort study[J]. *BMJ*, 2018, 360: k119.
- [22] Kosiborod M, Lam CSP, Kohsaka S, et al. Cardiovascular events associated with SGLT-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs: the CVD-REAL 2 study[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71(23): 2628-2639.
- [23] 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.
- [24] 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.
- [25] Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials[J]. *Lancet*, 2019, 393(10166): 31-39.
- [26] Ghezzi C, Yu AS, Hirayama BA, et al. Dapagliflozin binds specifically to sodium-glucose cotransporter 2 in the proximal renal tubule[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2017, 28(3): 802-810.
- [27] Verma S, McMurray JJV, Cherney DZI. The metabolodiuretic promise of sodium-dependent glucose cotransporter 2 inhibition: the search for the sweet spot in heart failure[J]. *JAMA Cardiol*, 2017, 2(9): 939-940.
- [28] Hallow KM, Helmlinger G, Greasley PJ, et al. Why do SGLT2 inhibitors reduce heart failure hospitalization? A differential volume regulation hypothesis[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2018, 20(3): 479-487.
- [29] Li CG, Zhang J, Xue M, et al. SGLT2 inhibition with empagliflozin attenuates myocardial oxidative stress and fibrosis in diabetic mice heart[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2019, 18(1): 15.
- [30] Fedak PW, Verma S, Weisel RD, et al. Cardiac remodeling and failure From molecules to man (Part II) [J]. *Cardiovasc Pathol*, 2005, 14(2): 49-60.
- [31] Lee TM, Chang NC, Lin SZ. Dapagliflozin, a selective SGLT2 Inhibitor, attenuated cardiac fibrosis by regulating the macrophage polarization via STAT3 signaling in infarcted rat hearts[J]. *Free Radic Biol Med*, 2017, 104: 298-310.
- [32] Mizuno Y, Harada E, Nakagawa H, et al. The diabetic heart utilizes ketone bodies as an energy source[J]. *Metab Clin Exp*, 2017, 77: 65-72.
- [33] Verma S, McMurray JJV. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review[J]. *Diabetologia*, 2018, 61(10): 2108-2117.

[收稿日期] 2019-12-23

[本文编辑] 吴 洋

学术快讯

上海交通大学医学院附属儿童医学中心张浩课题组发表最新研究成果

2021年3月5日,国际期刊*Circulation*在线发表了上海交通大学医学院附属儿童医学中心张浩课题组题为“Suppression of myocardial HIF-1 α compromises metabolic adaptation and impairs cardiac function in patients with cyanotic congenital heart disease during puberty”的研究成果。该课题组针对发绀先天性心脏病患儿处于慢性低氧状态这一基本病理生理特征,通过一系列临床和基础研究发现,青春期胰岛素抵抗导致的心脏能量代谢紊乱可能是发绀患儿发生心力衰竭的关键机制,并首次提出胰岛素增敏剂吡格列酮可用来治疗发绀先天性心脏病患者的心力衰竭。本研究将心脏能量代谢与特殊疾病人群的青春发育相结合,为发绀先天性心脏病相关的心力衰竭治疗提出新的见解。该研究结果对于先天性心脏病的治疗可能具有重要的临床和公共卫生意义。