

达格列净对心血管系统保护机制的研究进展

米颖, 李斯*

唐山市工人医院心内四科, 河北 唐山

收稿日期: 2023年11月27日; 录用日期: 2023年12月21日; 发布日期: 2023年12月29日

摘要

达格列净作为钠-葡萄糖共转运体2抑制剂的代表药物之一, 于2017年在中国上市。该药通过独特的降糖机制而发挥作用, 除了降低血糖水平外, 还具有降脂、降压等多方面的益处。已有研究证实在射血分数轻度下降和保留型患者中应用达格列净可降低心血管死亡、因心衰住院或心衰紧急就诊风险, 这为心血管保护作用提供了有力的支持。本文就达格列净对心血管系统保护机制研究进展做一综述。

关键词

达格列净, 心血管疾病, 保护机制, 综述

Research Progress on the Protective Mechanism of Dapagliflozin on Cardiovascular System

Ying Mi, Si Li*

The Fourth Department of Cardiovascular Medicine, Tangshan Workers' Hospital, Tangshan Hebei

Received: Nov. 27th, 2023; accepted: Dec. 21st, 2023; published: Dec. 29th, 2023

Abstract

Dapagliflozin, one of the representative drugs of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors, was launched in China in 2017. The drug works through a unique glucose-lowering mechanism, and in addition to lowering blood glucose levels, it also has multiple benefits such as lipid-lowering and blood pressure-lowering. Dapagliflozin has been shown to reduce the risk of cardiovascular death, hospitalization for heart failure or emergency heart failure visits in patients with mildly reduced

*通讯作者。

and preserved ejection fraction, which provides strong support for the cardiovascular protective effects. In this article, we present a review of the progress in the study of the protective mechanism of dapagliflozin on the cardiovascular system.

Keywords

Dapagliflozin, Cardiovascular Disease, Protection Mechanisms, Overviews

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

世界心脏病联盟发布的 2023 年世界心脏报告指出: 心血管疾病(CVD)已被确认为全球主要死因之一。近 30 年来由于人口的大幅增涨和老龄化进程的急速发展, CVD 死亡人数也在不断增加[1]。在 2 型糖尿病(T2DM)患者中, 由于高血糖造成的机体糖毒性明显增加微血管及大血管并发症的发生风险。CVD 是 T2DM 患者常见的并发症之一, CAPTURE 研究显示中国 T2DM 患者 CVD 的患病率高达 33.9% [2], CVD 也是导致糖尿病患者患病和过早死亡的主要原因, T2DM 患者中约有 75% 死于 CVD [3] [4]。因此当患者存在高度 CVD 风险时, 应采取积极措施改变生活方式并合理使用相关药物治疗来降低综合危险因素。近年来, 随着对心血管系统的潜在益处的不断认识, 针对 CVD 及 DM 二病共存的个体化综合治疗逐渐成为诊治的主要重点。达格列净作为新型降糖药物首先被欧洲批准用于治疗 T2DM, 随后陆续在全球范围内获批。2017 年 3 月, 国家食品药品监督管理局正式批准其用于治疗糖尿病在中国上市, 本文旨在综述达格列净对心血管保护的作用机制方面的研究进展。

2. 钠 - 葡萄糖共转运体 2 抑制剂作用机制

生理状态下, 肾脏中的钠 - 葡萄糖共转运体 2 (SGLT-2)在葡萄糖重吸收过程中扮演着至关重要的角色, 负责约 90% 的糖分重吸收[5]。对 T2DM 患者而言, SGLT-2 的表达和活性显著增加, 导致血糖浓度异常升高。钠 - 葡萄糖共转运体 2 抑制剂(SGLT-2i)可不依赖 β 细胞发挥作用, 通过阻止葡萄糖的重吸收, 增加糖的排泄, 安全减少机体因高血糖引起的有害效应。近年来, 通过对 SGLT-2i 的不断研究发现其不仅有降糖作用, 还能降低心血管不良事件的发生。EMPA-REG OUTCOME 研究以及 CANVAS 研究显示, SGLT-2i 能改善冠心病、T2DM 二病共存患者的长期临床结果, 包括 T2DM 的全因死亡率、心血管死亡、非致死性心肌梗死或非致死性卒中死亡的发生风险[6] [7]。DELIVER III 期试验共纳入 6263 例射血分数超过 40%且无论是否合并 T2DM 的患者[8]。与安慰剂相比, 每日口服达格列净 10 mg 治疗有效降低了患者心衰恶化或心血管死亡的综合风险。这些研究均证实了 SGLT-2i 在改善心血管疾病方面具有积极的效果。

3. 达格列净的药理作用及药动学

达格列净(Dapagliflozin, DAPA)以高度选择性作用于肾脏中的 SGLT-2 受体, 从而阻止了肾近曲小管对葡萄糖的再吸收。这种机制使其能够发挥独立于胰岛细胞的功能, 改善 T2DM 患者的空腹血糖和餐后血糖水平。值得一提的是, 由于其降糖效果呈血糖浓度相关, 因此发生低血糖风险较低。

在体内, DAPA 可被迅速吸收, 达到血浆浓度峰值在禁食状态下大约需要 2 小时。经口服 10 mg 的

剂量后, 其生物利用度可高达 78%, 蛋白质结合率约为 91%, 血浆消除半衰期为 12.9 小时, 因此通常可每日一次给药。当在高脂肪饮食状态下使用时, 可以降低约 50% 的峰浓度, 同时延长约 1 小时的达峰时间, 但血药浓度-时间曲线下面积基本维持不变[9]。DAPA 主要通过尿苷二磷酸葡萄糖苷酸基转移酶 1A9 代谢为无活性的 3-O-葡糖醛酸化合物, 另一小部分则通过 P450 酶代谢, 这些原形药及代谢物均不对 P450 酶的活性产生影响。总排泄途径中, DAPA 及其代谢产物主要通过尿液排出, 约占 75% 的排泄比例, 而约 21% 则通过粪便排出[10] [11]。

4. 达格列净在心血管系统中的保护机制

4.1. 降低血糖水平及降低血压

糖尿病患者体内高糖水平是发生心血管事件的相关危险因素。根据研究结果表明, 每升高 1 mol/L 的空腹血糖水平都会导致未来心血管不良结果的风险增加约 17%; 在矫正其他相关 CVD 危险因素后, 每增加 1% 的糖化血红蛋白浓度也可能导致心血管事件的风险增加约 18% [12] [13]。而 DAPA 能通过其拮抗 SGLT-2 的独特机制, 安全降低血糖水平。在 DECLARE-TIMI 58 试验中, 采用等比例双盲随机分配 17160 名患有或有 CVD 发生风险的 T2DM 患者, 其中达格列净组接受每天 10 mg 的 DAPA 治疗。经过 48 个月的持续治疗后, 结果显示, 收缩压较安慰剂组降低差异为 2.7 mmHg (1 mmHg = 0.1333 kPa), 舒张压较安慰剂组降低差异为 0.7 mmHg [14]。另一项纳入 424 项试验的荟萃分析也显示, DAPA 可使收缩压降低约 2.34 mmHg, 舒张压降低约 1.45 mmHg [15]。DAPA 的降压机制是通过增加渗透性利尿, 减轻水钠潴留, 减少血容量, 有助于减轻心脏负担, 进而产生有益于心血管系统的效果[16]。

4.2. 抑制心肌 Na^+/H^+ 交换

对于心力衰竭(HF)的患者, 心肌细胞中 Na^+/H^+ 交换的增加会导致细胞胞质中 Na^+ 和 Ca^{2+} 过度积累, 而线粒体中的 Ca^{2+} 浓度下降。如果不及时进行干预处理, 可能会增加心血管不良事件的风险。实验研究指出, DAPA 能够直接抑制 Na^+/H^+ 交换蛋白的活性, 逆转电解质代谢紊乱, 有助于恢复受损的心脏线粒体功能和氧化还原状态[17]。

4.3. 减轻体质量

服用 DAPA 后患者体质量减轻可能与药物引起的渗透性利尿效应, 同时尿糖排泄时伴随卡路里损失增加有关[18]。有研究表明, 长期服用 SGLT-2i 可导致体重减轻约 3~4 千克[19]。但有些患者体重减轻不明显, 这可能是由于为了弥补损失的热量而代偿性贪食引起的[20]。因此, 在长期 DAPA 治疗期间, 建议患者积极进行饮食结构的调整, 以达到最佳的疗效。

4.4. 抑制心室重塑、心肌纤维化

HF 发生发展的关键因素即为心室重塑。一旦确诊为 HF, 大约有一半的患者在接下来的 5 年内因泵衰竭而死亡[21]。HF 患者中约半数射血分数轻度降低和保留型心衰, 而据研究表明射血分数超过 40% 的患者住院和死亡率更高, 并且治疗选择相对有限[22]。Ye 等的动物研究显示, DAPA 有抗炎、抗纤维化的特性, 并有助于改善左室舒张末期和收缩末期容积、左室收缩功能, 同时炎症指标 IL-6 和 IL-1 β 等也有所降低[23]。在一项针对压力超负荷诱导的大鼠 HF 模型的研究中, DAPA 能够减轻实验动物的心脏重塑, 抑制心肌纤维化和心肌细胞凋亡[24]。此外, 一项临床随机对照实验也证实了 DAPA 能够改善患者的心肌重塑效应[25]。2023 年 8 月, 根据最新循证医学证据的更新, 欧洲心脏病学会心衰指南推荐达格列净用于射血分数轻度降低及保留型心力衰竭, 以降低心衰住院及心血管死亡的风险[26]。同月 17 日,

基于 DELIVER III 期试验结果, 中国国家药品监督管理局批准达格列净用于成人症状性慢性心衰患者, 以降低心血管死亡、因心衰住院或心衰紧急就诊风险[8], 这意味着达格列净可用于治疗全射血分数的心衰患者。

4.5. 抗炎及稳定斑块

众所周知, 动脉粥样硬化(AS)是冠心病发生发展的重要危险因素之一, 尤其是合并糖尿病的冠心病患者血运重建获益较低。巨噬细胞在斑块形成和进展中发挥重要作用, 当巨噬细胞迁移至斑块后, 它们会分泌多种炎症因子如 IL-6、TNF- α 、IL-1 β 等, 这些因子会增加斑块负担, 斑块破裂出血风险随之增加。因此, 抑制炎症因子的分泌及稳定斑块可以对心血管系统产生积极影响。一项小鼠实验表明, 应用 DAPA 后可以降低小鼠体内的炎症水平, 同时显著减少斑块内巨噬细胞的浸润面积[27]。在另一项研究发现, 经过持续 6 周 DAPA 治疗后炎症标志物如巨噬细胞标志物、单核细胞趋化蛋白-1 的水平发生了改变[28]。研究还指出 DAPA 治疗组中早期斑块的稳定性得到了显著改善, 同时晚期斑块中的各种标志物也发生了变化, 这表明达格列净在减缓斑块的发展和重塑稳定斑块方面起到了积极作用。

4.6. 降低血尿酸

高尿酸水平可能导致多系统损害并增加罹患 CVD 的风险。一项由 Xin 等进行的 Meta 分析表明相较于安慰剂, SGLT-2i 可以显著降低 T2DM 患者血尿酸水平, 这提示 SGLT-2i 可能对糖尿病合并高尿酸血症患者有益[29]。其降尿酸的机制可能是 SGLT-2i 引起的尿糖通过竞争性抑制葡萄糖转运蛋白 9, 促使尿酸的排泄增多[30]。调整血尿酸水平能够降低血压、预防血管损伤和减少晚期心血管并发症的风险。

4.7. 减少氧化应激及改善内皮功能

过度的氧化应激会导致线粒体功能受损, 并可加速 AS 的进展。在糖尿病并发症患者中氧化应激扮演着关键的角色, 这可能是由于自由基生成的增加、抗氧化能力的下降, 亦或是两者同时存在。在一项随机、双盲、安慰剂对照的 3 期试验中, DAPA 显著降低了氧化应激的生物标志物 8-异前列腺素 F2 的表达, 同时减轻了机体糖毒性, 从而有益于心血管系统[31]。Leng 等研究结果显示, 在糖尿病 AS 大鼠模型中, DAPA 通过减少 IL-1 β 、IL-18、NLRP3 蛋白和线粒体活性氧的生成, 部分逆转了 AS 的形成, 增强了斑块的稳定性[32]。这些益处可能取决于其通过 ROS/NLRP3/Caspase-1 途径抑制巨噬细胞分泌 IL-1 β 的作用。内皮功能障碍是 AS 过程的驱动力, 同时也导致 HF 的发病率和死亡率的增加[33]。目前已有证据表明, DAPA 治疗可以改善全身内皮功能, 显著降低体内血管粘附分子等的表达, 并减少巨噬细胞对血管壁的浸润, 表明达格列净的有益作用[34]。

4.8. 抑制交感神经过度兴奋

过快及随时间变化的心率与死亡、心血管并发症的发生风险有紧密联系[35]。已有相关研究表明 SGLT-2i 的降压作用不会引发补偿性心律加快, 这种现象可能与减少交感神经系统兴奋有关[36]。在一项喂食高脂肪饮食的小鼠试验中, 强饲 DAPA 实验小鼠不仅表现出大量的糖尿, 而且显著降低了小鼠肾中酪氨酸羟化酶和去甲肾上腺素的升高[37]。

4.9. 增加促红细胞生成素水平及血细胞比容

对 EMPA-REG OUTCOME 研究进行分析显示, 约半数的心血管益处可归因于血细胞比容的提高[38]。有研究发现, SGLT-2i 治疗可在 1 周内使增加尿量的作用恢复到基线水平, 而血细胞比容在治疗 2 个月后仍持续升高[39]。相比之下, 噻嗪类利尿剂的治疗并不会增加机体促红细胞生成素水平或血细胞

比容, 这说明血细胞比容的增加更可能是由于促红细胞生成素升高所致, 而不能用血液浓缩来解释。提高促红细胞生成素水平及血细胞比容可以改善心肌组织的氧供, 以达到保护心血管的作用。

4.10. 对肾脏的保护作用

2022年9月, 达格列净在中国获得了用于慢性肾脏病适应症的批准, 这是由于DAPA-CKD III期试验的阳性结果。该研究指出在无论是否患有糖尿病的慢性肾病患者中, 应用DAPA者估计肾小球滤过率持续下降至少50%, 对比安慰剂组应用DAPA终末期肾病或肾脏或心血管原因死亡的风险显著降低[40]。此外, DECLARE-TIMI 58研究中肾脏特异性复合结局显示, DAPA可缓解有高心血管风险的T2DM患者的肾功能下降, 提示DAPA在糖尿病肾病的早期预防中发挥作用[41]。

4.11. 影响血脂

血脂代谢异常时, CVD的罹患风险相应增加。有研究表明, DAPA对血脂代谢具有积极的影响, 包括降低甘油三酯水平和增加高密度脂蛋白水平[42]。然而, 对于低密度脂蛋白水平, 要么保持不变, 要么仅有轻微的增加。

5. 不良反应

5.1. 泌尿系感染

一项Meta分析结果显示, 使用DAPA会增加泌尿系统感染的风险, 特别是在女性中较为常见[43]。这种感染原因一方面是由于糖尿病患者免疫力通常较弱, 容易受到细菌、病毒等病原微生物的入侵; 另一方面是由于DAPA治疗后的大部分葡萄糖随尿液排出体外, 这提供了细菌生长繁殖所需的适宜环境。因此在免疫系统功能较低的情况下, 细菌大量繁殖就会导致泌尿道感染。

5.2. 与其他降糖药物或胰岛素合用引起低血糖

DAPA单药治疗时, 因发挥独立于胰岛细胞降糖的作用, 且作用呈血糖浓度的依赖性, 所以, 单独使用DAPA治疗时低血糖风险较低。合用其他降糖药物或胰岛素后, 由于降糖机制多维性, 容易增加低血糖的风险。一项对13项研究进行分析的结果表明, 达格列净组和安慰剂组低血糖的总发生率分别为13.7%和12.4% [44]。

5.3. 肾功能不良事件

在一项涵盖了39,741名患者的荟萃分析中发现, 使用DAPA可能增加T2DM患者发生不良肾脏事件的风险[45]。在这种风险可能是由于达格列净治疗后容量负荷降低、肾小球压力过度下降和肾髓质缺氧损伤引起的。

5.4. 其他

达格列净治疗也可能造成糖尿病酮症酸中毒、肌肉萎缩症、高钾血症、急性胰腺炎、膀胱癌、骨折及下肢截瘫等疾病的发生风险, 且部分已有报道[46]。

6. 小结

目前, 糖尿病患者降糖策略已经转至以改善心血管和死亡结局为中心兼顾控制血糖的治疗重点。大量证据皆已表明达格列净对心血管系统保护作用的重大意义, 它的作用机制不仅表现在新颖的降糖方面, 在保护肾脏方面也表现卓越优势。但是其深层次的保护心血管系统机制尚不明确, 这可能是多方面治疗

效应相互作用的结果, 因此仍需更多的、更准确的临床数据来验证达格列净在心血管方面的获益机制。此外在达格列净治疗期间还需监测不良反应的发生, 及时采取干预措施, 以便获得更好的心血管效益。

参考文献

- [1] World Heart Federation (2023) World Heart Report 2023: Confronting the World's Number One Killer. Geneva, Switzerland.
- [2] Hong, T., Yan, Z., Li, L., *et al.* (2022) The Prevalence of Cardiovascular Disease in Adults with Type 2 Diabetes in China: Results from the Cross-Sectional CAPTURE Study. *Diabetes Therapy: Research, Treatment and Education of Diabetes and Related Disorders*, **13**, 969-981. <https://doi.org/10.1007/s13300-022-01243-x>
- [3] Wong, N.D. and Sattar, N. (2023) Cardiovascular Risk in Diabetes Mellitus: Epidemiology, Assessment and Prevention. *Nature Reviews Cardiology*, **20**, 685-695. <https://doi.org/10.1038/s41569-023-00877-z>
- [4] 葛均波, 翁建平, 曾强. 2 型糖尿病患者泛血管疾病风险评估与管理中国专家共识(2022 版) [J]. 中国循环杂志, 2022, 37(10): 974-990.
- [5] Norton, L., Shannon, C.E., Fourcaudot, M., *et al.* (2017) Sodium-Glucose Co-Transporter (SGLT) and Glucose Transporter (GLUT) Expression in the Kidney of Type 2 Diabetic Subjects. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, **19**, 1322-1326. <https://doi.org/10.1111/dom.13003>
- [6] Zinman, B., Wanner, C., Lachin, J.M., *et al.* (2015) Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *The New England Journal of Medicine*, **373**, 2117-2128. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504720>
- [7] Neal, B., Perkovic, V. and Matthews, D.R. (2017) Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *The New England Journal of Medicine*, **377**, 644-657. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611925>
- [8] Solomon, S.D., McMurray, J.J.V., Claggett, B., *et al.* (2022) Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *The New England Journal of Medicine*, **387**, 1089-1098. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2206286>
- [9] 董松涛, 董占军. 钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂作用机制及临床应用研究进展[J]. 国际药学研究杂志, 2017, 44(9): 828-834.
- [10] Yang, L., Li, H., Li, H., *et al.* (2013) Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of Single- and Multiple-Dose of Dapagliflozin, a Selective Inhibitor of SGLT2, in Healthy Chinese Subjects. *Clinical Therapeutics*, **35**, 1211-1222.e2. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2013.06.017>
- [11] 朱路, 李华荣. 达格列净: 中国的首个 SGLT2 抑制剂[J]. 实用药物与临床, 2017, 20(11): 1344-1347.
- [12] Anand, S., Dagenais, G., Mohan, V., *et al.* (2012) Glucose Levels Are Associated with Cardiovascular Disease and Death in an International Cohort of Normal Glycaemic and Dysglycaemic Men and Women: The EpiDREAM Cohort Study. *European Journal of Preventive Cardiology*, **19**, 755-764. <https://doi.org/10.1177/1741826711409327>
- [13] Fox, C.S., Golden, S.H., Anderson, C., *et al.* (2015) Update on Prevention of Cardiovascular Disease in Adults with Type 2 Diabetes Mellitus in Light of Recent Evidence: A Scientific Statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Diabetes Care*, **38**, 1777-1803. <https://doi.org/10.2337/dci15-0012>
- [14] Wiviott, S.D., Raz, I., Bonaca, M.P., *et al.* (2019) Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*, **380**, 347-357. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812389>
- [15] Tsapas, A., Karagiannis, T., Kakotrichi, P., *et al.* (2021) Comparative Efficacy of Glucose-Lowering Medications on Body Weight and Blood Pressure in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Diabetes, Obesity & Metabolism*, **23**, 2116-2124. <https://doi.org/10.1111/dom.14451>
- [16] 戴日新, 刘露佳, 杨锡恒, 等. 达格列净在合并 2 型糖尿病的射血分数中间值心力衰竭患者中的研究[J]. 实用医学杂志, 2020, 36(18): 2505-2509.
- [17] Bertero, E., Prates, Roma, L., Ameri, P., *et al.* (2018) Cardiac Effects of SGLT2 Inhibitors: The Sodium Hypothesis. *Cardiovascular Research*, **114**, 12-18. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvx149>
- [18] McMurray, J.J.V., Solomon, S.D., Inzucchi, S.E., *et al.* (2019) Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *The New England Journal of Medicine*, **381**, 1995-2008. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911303>
- [19] DeFronzo, R.A., Norton, L. and Abdul-Ghani, M. (2017) Renal, Metabolic and Cardiovascular Considerations of SGLT2 Inhibition. *Nature Reviews Nephrology*, **13**, 11-26. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2016.170>
- [20] Shi, Y., Si, Y., Fu, R., *et al.* (2022) Efficacy and Safety of SGLT-2i in Overweight/Obese, Non-Diabetic Individuals: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Endokrynologia Polska*, **73**, 71-80. <https://doi.org/10.5603/EP.a2021.0102>

- [21] Tsao, C.W., Aday, A.W., Almarzooq, Z.I., *et al.* (2023) Heart Disease and Stroke Statistics—2023 Update: A Report from the American Heart Association. *Circulation*, **147**, e93-e621. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001123>
- [22] Warraich, H.J., Kitzman, D.W., Whellan, D.J., *et al.* (2018) Physical Function, Frailty, Cognition, Depression, and Quality of Life in Hospitalized Adults ≥ 60 Years with Acute Decompensated Heart Failure with Preserved versus Reduced Ejection Fraction: Insights from the REHAB-HF Trial. *Circulation: Heart Failure*, **11**, e005254. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.005254>
- [23] Ye, Y., Bajaj, M., Yang, H.-C., *et al.* (2017) SGLT-2 Inhibition with Dapagliflozin Reduces the Activation of the Nlrp3/ASC Inflammasome and Attenuates the Development of Diabetic Cardiomyopathy in Mice with Type 2 Diabetes. Further Augmentation of the Effects with Saxagliptin, a DPP4 Inhibitor. *Cardiovascular Drugs and Therapy*, **31**, 119-132. <https://doi.org/10.1007/s10557-017-6725-2>
- [24] Shi, L., Zhu, D., Wang, S., *et al.* (2019) Dapagliflozin Attenuates Cardiac Remodeling in Mice Model of Cardiac Pressure Overload. *American Journal of Hypertension*, **32**, 452-459. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpz016>
- [25] Singh, J.S., Fathi, A., Vickneson, K., *et al.* (2016) Research into the Effect of SGLT2 Inhibition on Left Ventricular Remodelling in Patients with Heart Failure and Diabetes Mellitus (REFORM) Trial Rationale and Design. *Cardiovascular Diabetology*, **15**, Article No. 97. <https://doi.org/10.1186/s12933-016-0419-0>
- [26] McDonagh, T.A., Metra, M., Adamo, M., *et al.* (2023) 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure. *European Heart Journal*, **44**, 3627-3639. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad195>
- [27] 方岩, 张唯薇, 蒋梦婷, 等. 达格列净改善糖尿病动脉粥样硬化模型小鼠斑块的作用机制[J]. 解放军医学院学报, 2022, 43(2): 186-192+198.
- [28] Chen, Y.C., Jandeleit-Dahm, K. and Peter, K. (2022) Sodium-Glucose Co-Transporter 2 (SGLT2) Inhibitor Dapagliflozin Stabilizes Diabetes-Induced Atherosclerotic Plaque Instability. *Journal of the American Heart Association*, **11**, e022761. <https://doi.org/10.1161/JAHA.121.022761>
- [29] Xin, Y., Guo, Y., Li, Y., *et al.* (2019) Effects of Sodium Glucose Cotransporter-2 Inhibitors on Serum Uric Acid in Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review with an Indirect Comparison Meta-Analysis. *Saudi Journal of Biological Sciences*, **26**, 421-426. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2018.11.013>
- [30] Chino, Y., Samukawa, Y., Sakai, S., *et al.* (2014) SGLT2 Inhibitor Lowers Serum Uric Acid through Alteration of Uric Acid Transport Activity in Renal Tubule by Increased Glycosuria. *Biopharmaceutics & Drug Disposition*, **35**, 391-404. <https://doi.org/10.1002/bdd.1909>
- [31] Li, F.F., Gao, G., Li, Q., *et al.* (2016) Influence of Dapagliflozin on Glycemic Variations in Patients with Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Mellitus. *Journal of Diabetes Research*, **2016**, Article ID: 5347262. <https://doi.org/10.1155/2016/5347262>
- [32] Leng, W., Ouyang, X., Lei, X., *et al.* (2016) The SGLT-2 Inhibitor Dapagliflozin Has a Therapeutic Effect on Atherosclerosis in Diabetic ApoE^{-/-} Mice. *Mediators of Inflammation*, **2016**, Article ID: 6305735. <https://doi.org/10.1155/2016/6305735>
- [33] Uthman, L., Homayr, A., Juni, R.P., *et al.* (2019) Empagliflozin and Dapagliflozin Reduce ROS Generation and Restore NO Bioavailability in Tumor Necrosis Factor α -Stimulated Human Coronary Arterial Endothelial Cells. *Cellular Physiology and Biochemistry*, **53**, 865-886. <https://doi.org/10.33594/000000178>
- [34] Gaspari, T., Spizzo, I., Liu, H., *et al.* (2018) Dapagliflozin Attenuates Human Vascular Endothelial Cell Activation and Induces Vasorelaxation: A Potential Mechanism for Inhibition of Atherogenesis. *Diabetes & Vascular Disease Research*, **15**, 64-73. <https://doi.org/10.1177/1479164117733626>
- [35] Hillis, G.S., Hata, J., Woodward, M., *et al.* (2012) Resting Heart Rate and the Risk of Microvascular Complications in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Journal of the American Heart Association*, **1**, e002832. <https://doi.org/10.1161/JAHA.112.002832>
- [36] Sattar, N., McLaren, J., Kristensen, S.L., *et al.* (2016) SGLT2 Inhibition and Cardiovascular Events: Why Did EMPA-REG Outcomes Surprise and What Were the Likely Mechanisms? *Diabetologia*, **59**, 1333-1339. <https://doi.org/10.1007/s00125-016-3956-x>
- [37] Matthews, V.B., Elliot, R.H., Rudnicka, C., *et al.* (2017) Role of the Sympathetic Nervous System in Regulation of the Sodium Glucose Cotransporter 2. *Journal of Hypertension*, **35**, 2059-2068. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001434>
- [38] Inzucchi, S.E., Zinman, B., Fitchett, D., *et al.* (2018) How Does Empagliflozin Reduce Cardiovascular Mortality? Insights from a Mediation Analysis of the EMPA-REG OUTCOME Trial. *Diabetes Care*, **41**, 356-363. <https://doi.org/10.2337/dc17-1096>
- [39] Sano, M. and Goto, S. (2019) Possible Mechanism of Hematocrit Elevation by Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and Associated Beneficial Renal and Cardiovascular Effects. *Circulation*, **139**, 1985-1987.

<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038881>

- [40] Heerspink, H.J., Stefánsson, B.V., Correa-Rotter, R., *et al.* (2020) Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *New England Journal of Medicine*, **383**, 1436-1446. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2024816>
- [41] Mosenzon, O., Raz, I., Wiviott, S.D., *et al.* (2022) Dapagliflozin and Prevention of Kidney Disease among Patients with Type 2 Diabetes: Post Hoc Analyses from the DECLARE-TIMI 58 Trial. *Diabetes Care*, **45**, 2350-2359. <https://doi.org/10.2337/dc22-0382>
- [42] Min, S., Oh, T., Baek, S.-I., *et al.* (2018) Degree of Ketonaemia and Its Association with Insulin Resistance after Dapagliflozin Treatment in Type 2 Diabetes. *Diabetes & Metabolism*, **44**, 73-76. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2017.09.006>
- [43] 张爱玲, 李朵璐, 周玉冰, 等. 达格列净与 2 型糖尿病患者泌尿生殖系统感染相关性的 Meta 分析[J]. 医药导报, 2019, 38(5): 650-655.
- [44] Jabbour, S., Seufert, J., Scheen, A., *et al.* (2018) Dapagliflozin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Pooled Analysis of Safety Data from Phase IIb/III Clinical Trials. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, **20**, 620-628. <https://doi.org/10.1111/dom.13124>
- [45] Tang, H., Li, D., Zhang, J., *et al.* (2017) Sodium-Glucose Co-Transporter-2 Inhibitors and Risk of Adverse Renal Outcomes among Patients with Type 2 Diabetes: A Network and Cumulative Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, **19**, 1106-1115. <https://doi.org/10.1111/dom.12917>
- [46] 王育苗, 赵静, 李玥. 达格列净致不良反应文献分析及思考[J]. 中国全科医学, 2020, 23(29): 3649-3654+3666.