

达格列净及其抗心衰治疗的研究进展

覃 栩^{1,2}, 黄慧贞^{1,2}, 兰 军^{1,2*} (1. 广东医科大学, 广东湛江 524001; 2. 东莞市松山湖中心医院, 广东东莞 523326)

摘要: 达格列净已被证实能在传统抗心衰标准治疗基础上, 进一步减少射血分数降低的心衰(HFrEF)患者主要心血管不良事件发生的风险, 现在抗心衰标准药物治疗已由过去“旧三联”进入“新四联”时代。近期的一些研究表明, 包括达格列净在内的钠-葡萄糖共转运蛋白2抑制剂(SGLT2i)甚至能降低射血分数保留心衰(HFpEF)患者的心衰死亡或住院的综合风险, 这意味着这类心衰患者将得到明确且有效的药物治疗。该文综述了达格列净及其抗心衰治疗的发展过程及治疗现状。

关键词: 达格列净; 钠-葡萄糖共转运蛋白2抑制剂; 心力衰竭

中图分类号: R 917

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610(2022)02-0229-05

Progress of dapagliflozin in treatment of heart failure

QIN Xu^{1,2}, HUANG Hui-zhen^{1,2}, LAN Jun^{1,2*} (1. Guangdong Medical University, Zhanjiang 524001, China; 2. Songshan Lake Central Hospital, Dongguan 523326, China)

Abstract: Dapagliflozin can further reduce the risk of major adverse cardiovascular events in patients with heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) based on traditional anti-heart failure therapy. Currently, the standard anti-heart failure agents has been developed from the "past triple drugs" into the "new quadruple drugs". Recent studies have shown that sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT2i) including dapagliflozin can even reduce the combined risk of cardiovascular death or hospitalization in patients with heart failure with preserved ejection fraction, suggesting that they are effective for these patients. This paper reviews the development and current status of dapagliflozin in treatment of heart failure.

Key words: dapagliflozin; SGLT2i; heart failure

近年来研究人员发现原本用于治疗糖尿病的钠-葡萄糖共转运蛋白2抑制剂(SGLT2i)药物具有治疗心衰的潜在作用, 其中达格列净不仅满足了临床降糖需求, 在心血管方面也有明显作用。现已有多项研究证实达格列净不仅具有改善心衰的能力, 且能在抗心衰标准治疗上, 减少射血分数、降低心衰(HFrEF)患者的心血管死亡和因心力衰竭住院的风险, 因此达格列净已被多国纳入指南, 与血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂(ARNI)、 β 受体阻滞剂(BB)、醛固酮受体拮抗剂(MRA)一起成为“新四联”治疗方案。目前为止, 包括ARNI、血管紧张素转化酶抑制剂/血管紧张素受体拮抗剂(ACEI/ARB)、MRA等药物在内, 都未能证实对射血分数保留的心衰(HFpEF)患者的主要终点

有令人信服的治疗益处。但是近期的一些研究表明, 包括达格列净在内的SGLT2i能降低HFpEF患者的死亡或住院的综合风险, 这意味着心衰患者将得到明确且有效的药物治疗, 具有里程碑意义。本文将对达格列净在抗心衰治疗方面的发展过程及治疗现状进行综述。

1 达格列净的降糖机制

2012年11月达格列净因其安全可靠的降糖效果, 是全球首个获批上市用于治疗2型糖尿病(T2DM)的SGLT2i。肾小管上皮细胞上存在着特殊的葡萄糖载体即钠-葡萄糖协同转运血糖蛋白(SGLTs), 能帮助转运葡萄糖^[1]。其中位于近曲小管S1段的SGLT2是一种亲和力低而载量高的葡萄糖载体, 能重新摄取原尿中大约90%的葡萄糖^[2], 进而维持人体血糖稳态。达格列净通过选择性抑制近端肾小管的SGLT2来阻断肾小管上皮细胞重新吸收葡萄糖的功能, 以达到促进尿糖排泄及降低血糖目的。除

收稿日期: 2021-11-18

作者简介: 覃 栩(1996—), 男, 在读硕士研究生, E-mail: 1025820008@qq.com

通信作者: 兰 军(1968—), 男, 硕士, 主任医师, 教授, E-mail: sam19680415@126.com

安全可靠的降糖效果外,人们还发现了达格列净具有降低心衰发生风险并且阻止心脏疾病进程的作用,因此对达格列净抗心衰作用及机制的研究不断开展。

2 达格列净降低心衰不良事件的风险

恩格列净对2型糖尿病患者心血管结局及死亡率影响(EMPA-REG OUTCOME)是最早关于SGLT2抑制剂心血管保护作用的临床研究,该研究对比了恩格列净与安慰剂在MACE(主要心血管不良事件)的发生风险,研究结果显示,恩格列净能降低14%主要心血管不良事件风险,而心衰住院风险和全因死亡风险分别降低35%和32%^[3]。

为了研究达格列净是否同样能降低心血管不良事件风险,研究人员开展了达格列净对心肌梗死后心血管事件的影响58(DECLARE TIMI 58)试验^[4],用于研究达格列净对2型糖尿病合并冠心病或有冠心病高危因素患者预后的影响。该研究结果显示,达格列净具有良好的安全性,在心血管死亡(CVD)、心肌梗死(MI)或缺血性卒中(IS)的复合安全结局方面与安慰剂相当^[4]。在疗效方面,安慰剂组的患者心血管死亡或因心力衰竭住院的复合终点事件发生率为5.8%,而使用达格列净治疗的患者为4.9%,达格列净组的事件发生风险明显较低,且不管是否合并冠心病或既往有心力衰竭病史,其结果都一致,表明达格列净确实具有预防心血管事件的作用,特别是因心衰而导致的住院。但在本实验中,达格列净组的MACE发生率没有明显降低^[4],与EMPA-REG OUTCOME试验^[3]的研究结果不相符,可能与DECLARE TIMI 58试验采取更严格的纳入标准、人群差异、药物的不同导致。值得注意的是,DECLARE TIMI 58试验中大多数患者没有心衰病史,因此达格列净对心功能正常的患者或既往无心衰的患者可能具有预防心衰发作的功效,这需要更多的研究数据支持。另外,在本研究中,糖尿病酮症酸中毒在达格列净组比安慰剂组更常见,这与其机制相关,但总体数量少。

一项纳入DECLARE TIMI 58、EMPA-REG OUTCOME及卡格列净对减少2型糖尿病患者心血管风险的研究(CANVAS Program)3项研究的合并分析显示,SGLT2i在降低心力衰竭住院和肾脏疾病恶化的相对风险方面是明确而显著的,分别降低了31%和45%^[5]。SGLT2i组因心力衰竭住院治疗的人数显著减少,在无冠心病或无心衰病史的患者中,其结果都保持一致。而在肾脏疾病患者中,基线肾功能较差的患者,疗效反而更好。相较于安慰剂组,SGLT2i组的

肾脏疾病进展较缓慢,因心衰住院治疗的人数也较低。SGLT2i对心肌梗死、中风或心血管死亡的复合终点的影响仍然显著,相对风险降低11%。主要心血管不良事件的减少仅在已确诊有动脉粥样硬化性心血管疾病的患者中明显,而对没有合并动脉粥样硬化性心血管疾病的患者没有影响。因此欧洲和美国糖尿病和心脏病学会指南推荐SGLT2i治疗合并动脉粥样硬化性心血管疾病的2型糖尿病患者^[6-7]。

以上多项临床试验表明,2型糖尿病患者应用SGLT2i治疗后不仅能降低血糖,还可以降低因心力衰竭住院的发生率,但在这些研究中,既往曾有过心衰病史的患者占比并不高,因此这些数据结果可能只体现出SGLT2i预防心力衰竭的作用,尚不清楚对心衰患者具体疗效如何,也难以确定对不患有2型糖尿病的心衰患者是否同样有效。

为进一步明确SGLT2i抗心衰疗效,研究人员进行了达格列净预防心力衰竭不良预后(DAPA-HF)研究,这项随机、安慰剂对照试验纳入包括非2型糖尿病的心衰患者,用于研究达格列净对心衰患者的影响。研究数据显示,达格列净组有占比16.3%的患者出现心衰恶化(需住院或急诊就诊并接受静脉治疗)或心血管死亡的主要复合结局,而安慰剂组却达到21.2%。两组因心力衰竭住院和因心血管原因死亡的人数分别为231例vs 318例、227例vs 273例,该结果在伴有或不伴有糖尿病患者中临床获益程度相同。不仅如此,达格列净组有更多的患者在堪萨斯城心肌病问卷症状评分中获得了更高的分数,且病情明显恶化的人数较少^[8]。这一研究结果充分说明了在HFrEF患者中,接受达格列净治疗的患者心衰恶化或心血管死亡的风险更低,症状改善更好,且不论是否合并糖尿病其结果都一致。随后进行DAPA-HF事后分析显示,达格列净降低心衰患者病死率的原因可能是降低了恶性心律失常发生的几率,与安慰剂相比,接受达格列净治疗的患者发生室速、室颤、尖端扭转型室速、心脏骤停复苏或猝死的发生率也较低^[9]。达格列净这一益处已在已接受植入式心律转复除颤仪/心脏再同步除颤器(ICD/CRT-D)治疗的患者中并没有观察到,而未使用该设备的患者风险比为0.71,说明达格列净减少HFrEF患者发生恶性心律失常的风险,并因此降低这类患者的病死率,佐证了达格列净保护心脏的作用。

DAPA-HF实验结果的发表,使达格列净成为第一个同时被欧洲药品管理局、美国食品药品监督管理局批准用于治疗心衰患者的SGLT-2抑制剂。一项研究显

示,与“旧三联”治疗相比,综合药物治疗(ARNI、BB、MRA和SGLT2i)显著降低了心衰发作住院和心衰死亡的主要复合终点事件风险,降低幅度达到62%,心血管死亡风险和心衰入院风险分别降低50%和68%,同时也降低47%的全因死亡风险^[10]。年龄较小的HFrEF患者从“新四联”治疗方案获取的生存收益是最大的,因为他们有更长的治疗期和生存期,因此对于这类患者来说,越早进行综合药物治疗其预期治疗效果越好。该研究结果肯定了SGLT2i的作用,并支持SGLT2i作为新的抗心衰治疗标准与ARNI、BB、MRA联合使用。越来越多的研究结果支持SGLT2i用于心衰治疗,在标准治疗上,加用达格列净等SGLT2i,可以更进一步降低心血管死亡和心力衰竭的住院风险,包括中国在内的多个国家,都将达格列净作为抗心衰治疗的新手段写入指南。

目前阶段,已有充分的证据支持达格列净用于治疗射血分数降低的心衰患者,但用于治疗HFpEF或HFmrEF的心衰患者仍然无足够的证据以及临床经验,这类患者占心衰患者的大多数,但不良结局与LVEF<40%的患者相似,传统的抗心衰治疗药物对这类患者的疗效也会降低。ARNI与ARB在射血分数保留心衰患者的总体预后的前瞻性比较(PARAGON-HF)研究结果显示沙库巴曲缬沙坦在用于治疗LVEF≥45%的心衰患者时其心衰住院和心血管死亡的风险并无减少^[11]。另外螺内酯、厄贝沙坦、培哚普利等药物都被证实在这类群体没有显著作用。达格列净作为SGLT2i的一种药物,具有与神经内分泌抑制剂完全不同的作用机制,其独特作用机制以及DECLARE TIMI 58研究^[4]和达格列净预防慢性肾脏病不良后果(DAPA-CKD)研究^[12]的数据提示,在不同射血分数的心衰中,SGLT2i都有潜在的有益作用。另外,在来自索格列净对糖尿病及慢性肾脏病患者的影响(SCORED)研究^[13]和索格列净对2型糖尿病及急性心功能恶化患者的影响(SOLOIS)研究^[14]的数据表明,对于因心衰恶化住院的糖尿病患者,在出院前或出院后就开始索格列净治疗,其心血管死亡、住院和因心衰紧急就诊的总人数显著降低,该结果在EF≥50%和EF<50%的亚组中保持一致。近期发表的恩格列净对射血分数保留的心衰患者的影响(EMPEROR-Preserved)研究,已证实恩格列净能显著降低HFpEF患者的心衰死亡或住院的综合风险而无论是否合并糖尿病^[15]。以上结果使SGLT2i应用于HFpEF患者得到了证据支持,这意味着心衰的另一大群体将得到明确且有效的药物治疗,具有里程碑意义。正在开

展的DELIVER(达格列净对射血分数保留患者的疗效评估)研究同样纳入射血分数>40%的心衰患者,这项研究(发布了基本原理及实验设计,未公布任何数据)将明确达格列净是否会降低这一群体的心血管死亡或心衰恶化的风险^[16],研究结果将在不久后公布。

3 SGLT2i达格列净保护心脏的机制

3.1 降低心脏前后负荷

一方面,SGLT2i通过促进尿钠排泄及渗透性利尿减少水的重吸收,间接地使Na⁺的重吸收减少,而传统利尿剂多是通过直接减少Na⁺重吸收,导致水重吸收被动地减少,相比之下SGLT2i可能具有更强的清除自由水的能力;另一方面SGLT2i能选择性地从组织间隙中清除多余的液体,而对血容量影响较少,这样就可以在不降低入球小动脉压力的情况下减轻淤血,而不激活交感神经系统(SNS)^[17]。除此以外,SGLT2i可以通过阻止血管硬化、舒张血管以达到降低后负荷的结果^[1,18-19]。这些机制最终能改善左室舒张末期压力和心脏充血,而左室舒张末压升高和心脏充血又是心室重塑的途径和心衰不良预后的决定性因素。

3.2 改善心脏能量代谢

心力衰竭时心肌细胞线粒体葡萄糖氧化减少,导致心脏燃料匮乏和产能减少,从而导致心脏效率的降低,这种心脏效率的降低并不仅限于射血分数降低的心衰患者,也发生在射血分数保留的左室肥厚患者^[20]。作为替代方式,酮氧化在衰竭的心脏中增加,这被认为是一种适应性代谢过程,可以改善心脏能量学^[21]。SGLT2i能动员脂肪组织中的脂肪酸在肝脏中生成酮体,即使在没有糖尿病的情况下,经SGLT2i治疗后,循环中的酮水平也会升高,而由于血浆酮水平升高,确实增加了心脏酮氧化率,从而改善了衰竭心脏的能量供应^[22-23]。然而,有研究证明酮并不是心脏更有效的燃料来源,但它们是衰竭心脏的额外燃料来源,因为酮的氧化与葡萄糖的氧化相比,并不是一种更有效的能源来源^[24]。尽管SGLT2i可能不会增加衰竭心脏的心脏效率,但它们可能为心脏提供额外的燃料来源,这可能对能量不足的衰竭心脏特别有益。

3.3 改善心肌重构

氧化应激在心脏肥大和重塑的机制中起重要作用。炎症是心力衰竭严重程度的重要因素,心力衰竭患者的炎症标志物水平升高,并与疾病的严重程度相关^[25]。心力衰竭和炎症标志物之间的这种关联在射

血分数减少和保留的患者中都很明显^[26]。达格列净通过抑制炎症相关分子过程,缓和血管氧化应激状态,使心肌纤维化进程、舒张末期室壁厚度以及射血分数正常化,从而发挥心脏保护作用^[27-29]。

另外 SGLT2i 还具有减缓糖尿病肾病的进展^[12]、减肥^[30]、改善血管内皮^[31]等作用,可能间接改善心衰不良预后,以上机制相互作用可能是 SGLT2i 能在 HFrmEF 及 HFpEF 患者发挥作用的原因。关于这类药物的机制还未完全明确,需要更多的研究论证。

4 达格列净治疗现况

现在抗心衰标准药物治疗已由过去“旧三联”时代进入“新四联”时代,包括达格列净在内的 SGLT2i 已经成为继 ARNI、BB、MRA 后抗心衰治疗的第四大支柱,能在标准治疗基础上,更进一步地减少心衰患者发生 MACE 的风险。2019 年美国心脏协会(AHA)2 型糖尿病与心衰指南提出:有心衰高危风险的糖尿病患者应用 SGLT2i 在控制血糖的同时降低心衰风险的预防策略是合理的,同时也是心衰合并糖尿病患者良好的药物选择^[32]。2019 年中国医学会(CMA)心衰指南提出:推荐达格列净应用于接受标准化治疗(ACEI/ARB、BB 及 MRA)至推荐剂量后,症状不能完全缓解的射血分数降低的心衰患者,剂量为每天 10 mg^[33]。2021 年加拿大心脏病学(CCS)心衰指南提出以下新的建议:将 SGLT2i 用于 LVEF≤40% 且伴或不伴有 T2DM 的心衰患者、伴有白蛋白尿的 T2DM 患者、T2DM 伴有冠心病危险因素的患者及 T2DM 合并动脉粥样硬化性心血管疾病的患者,以减少心衰住院和死亡的风险^[34]。2021 年欧洲心脏协会心衰指南提出:推荐慢性心衰伴射血分数降低的患者使用达格列净或恩格列净长期治疗来降低发生心脏不良事件的概率,而心衰急性发作的患者在心衰稳定期间或出院前也应尽早使用这类药物^[35]。

基于多项研究数据的支持,今年 2 月份达格列净通过我国认证,成为国内药品市场上第一个被允许用于治疗 HFpEF 的 SGLT2i。尽管已有指南支持,但由于国内用药经验较少,目前临床对达格列净的应用也较保守,随着综合药物治疗概念的普及,国内抗心衰治疗会更加规范。近年来我国也陆续有机构开展对达格列净的研究,但大多为小样本量、单中心的研究,达格列净对我国心衰患者的疗效是否依然显著,仍缺乏足够的数据证实。另外用药的时机、联合用药方式以及如何减少不良反应等都需要大量的临床数据支持。未来是否会有大型、多中心的研究支持值得期待。

5 总结

达格列净具有与神经内分泌抑制剂完全不同的作用机制,能在标准治疗上进一步降低 HFpEF 患者主要不良心血管事件,具有明确的抗心衰疗效,现已作为抗心衰“新四联”标准治疗药物之一,被多国指南纳入。近期多项研究也发现,即使是 EF>40% 心衰患者,达格列净也能降低其心衰死亡或住院的综合风险,这为心衰治疗打开了新的大门。达格列净带来了全新的治疗靶点,未来包括达格列净在内的 SGLT2i 将在心衰治疗占据更重要的地位。

参考文献:

- [1] RIEG T, VALLON V. Development of SGLT1 and SGLT2 inhibitors[J]. *Diabetologia*, 2018, 61(10): 2079-2086.
- [2] SANO R, SHINOZAKI Y, OHTA T. Sodium-glucose cotransporters: Functional properties and pharmaceutical potential [J]. *J Diabetes Investig*, 2020, 11(4): 770-782.
- [3] ZINMAN B, WANNER C, LACHIN J M, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(22): 2117-2128.
- [4] WIVIOTT S D, RAZ I, BONACA M P, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(4): 347-357.
- [5] ZELNIKER T A, WIVIOTT S D, RAZ I, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: Asystematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials[J]. *Lancet*, 2019, 393(10166): 31-39.
- [6] PIEPOLI M F, HOES A W, AGEWALL S, et al. 2016 european guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The sixth joint task force of the european society of cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR)[J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(29): 2315-2381.
- [7] ASSOCIATION AMERICAN DIABETES. 8. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of medical care in diabetes-2018[J]. *Diabetes Care*, 2018, 41(Suppl 1): S73-S85.
- [8] MCMURRAY J J V, SOLOMON S D, INZUCCHI S E, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(21): 1995-2008.
- [9] CURTAIN J P, DOCHERTY K F, JHUND P S, et al. Effect of dapagliflozin on ventricular arrhythmias, resuscitated cardiac arrest, or sudden death in DAPA-HF[J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(36): 3727-3738.

- [10] VADUGANATHAN M, CLAGGETT B L, JHUND P S, 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.
- [11] SOLOMON S D, MCMURRAY J J V, ANAND I S, et al. Angiotensin-Nepriylsin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(17): 1609-1620.
- [12] HEERSPINK H J L, STEFANSSON B V, CORREA-ROTTER R, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(15): 1436-1446.
- [13] BHATT D L, SZAREK M, PITT B, et al. Sotagliflozin in patients with diabetes and chronic kidney disease[J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(2): 129-139.
- [14] BHATT D L, SZAREK M, STEG P G, et al. Sotagliflozin in patients with diabetes and recent worsening heart failure[J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(2): 117-128.
- [15] PACKER M, BUTLER J, ZANNAD F, et al. Effect of empagliflozin on worsening heart failure events in patients with heart failure and preserved ejection fraction: EMPEROR-preserved trial[J]. *Circulation*, 2021, 144(16): 1284-1294.
- [16] SOLOMON S D, DE BOER R A, DEMETS D, et al. Dapagliflozin in heart failure with preserved and mildly reduced ejection fraction: Rationale and design of the DELIVER trial [J]. *Eur J Heart Fail*, 2021, 23(7): 1217-1225.
- [17] HALLOW K M, HELMLINGER G, GREASLEY P J, et al. Why do SGLT2 inhibitors reduce heart failure hospitalization? A differential volume regulation hypothesis[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2018, 20(3): 479-487.
- [18] CHERNEY D Z, PERKINS B A, SOLEYMANLOU N, et al. The effect of empagliflozin on arterial stiffness and heart rate variability in subjects with uncomplicated type 1 diabetes mellitus[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2014, 13: 28.
- [19] CHILTON R, TIKKANEN I, CANNON C P, et al. Effects of empagliflozin on blood pressure and markers of arterial stiffness and vascular resistance in patients with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2015, 17(12): 1180-1193.
- [20] ABOUEZZEDDINE O F, KEMP B J, BORLAUG B A, et al. Myocardial energetics in heart failure with preserved ejection fraction[J]. *Circ Heart Fail*, 2019, 12(10): e6240.
- [21] HORTON J L, DAVIDSON M T, KURISHIMA C, et al. The failing heart utilizes 3-hydroxybutyrate as a metabolic stress defense[J]. *JCI Insight*, 2019, 4(4): e124079.
- [22] JOBORI H A, DANIELE G, ADAMS J, et al. Determinants of the increase in ketone concentration during SGLT2 inhibition in NGT, IFG and T2DM patients[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2017, 19(6): 809-813.
- [23] 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.
- [24] HO K L, ZHANG L, WAGG C, et al. Increased ketone body oxidation provides additional energy for the failing heart without improving cardiac efficiency[J]. *Cardiovasc Res*, 2019, 115(11): 1606-1616.
- [25] MEHTA J L, POTHINENI N V. Inflammation in heart failure: The holy grail?[J]. *Hypertension*, 2016, 68(1): 27-29.
- [26] BRIASOULIS A, ANDROULAKIS E, CHRISTOPHIDES T, et al. The role of inflammation and cell death in the pathogenesis, progression and treatment of heart failure[J]. *Heart Fail Rev*, 2016, 21(2): 169-176.
- [27] LEE T M, CHANG N C, LIN S Z. 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.
- [28] LENG W L, OUYANG X S, LEI X T, et al. The SGLT-2 Inhibitor dapagliflozin has a therapeutic effect on atherosclerosis in diabetic ApoE^{-/-} mice[J]. *Mediators Inflamm*, 2016, 2016: 6305735.
- [29] 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.
- [30] TAHRANI A A, BARNETT A H, BAILEY C J. SGLT inhibitors in management of diabetes[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2013, 1(2): 140-151.
- [31] ALSHNBARI A S, MILLAR S A, O'SULLIVAN S E, et al. Effect of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on endothelial function: a systematic review of preclinical studies [J]. *Diabetes Ther*, 2020, 11(9): 1947-1963.
- [32] DUNLAY S M, GIVERTZ M M, AGUILAR D, et al. Correction to: Type 2 diabetes mellitus and heart failure: A scientific statement from the American Heart Association and the Heart Failure Society of America[J]. *Circulation*, 2019, 140(12): e692.
- [33] 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 慢性心力衰竭基层诊疗指南(2019年)[J]. *中华全科医师杂志*, 2019, 18(10): 936-947.
- [34] MCDONALD M, VIRANI S, CHAN M, et al. CCS/CHFS heart failure guidelines update: Defining a new pharmacologic standard of care for heart failure with reduced ejection fraction[J]. *Can J Cardiol*, 2021, 37(4): 531-546.
- [35] MCDONAGH T A, 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.