



(扫描二维码查看原文)

· 心力衰竭专题研究 ·

达格列净在心力衰竭中的应用及作用机制的研究进展

刘瑶, 金立军

【摘要】 近年来尽管抗心力衰竭(HF)药物不断更新,但HF患者的住院率和死亡率仍居高不下,因此迫切需寻找新的治疗靶点以改善HF患者预后。《2021 ACC优化心力衰竭治疗决策路径专家共识》和《2021 ESC急性慢性心力衰竭诊断和治疗指南》均将钠-葡萄糖共转运蛋白(SGLT)-2抑制剂纳入射血分数降低的心力衰竭(HFrEF)一线治疗药物,并开启了血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)/血管紧张素II受体拮抗剂(ARB)/血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂(ARNI)、 β -受体阻滞剂、醛固酮受体拮抗剂和SGLT-2抑制剂治疗HFrEF的“四驾马车”时代。达格列净作为SGLT-2抑制剂的代表药物之一,最初是作为降糖药物,但近年多项研究表明,其可有效降低心血管死亡及HF再住院风险。2021年2月,达格列净HF治疗适应证在中国获批,并成为首个在中国用于治疗非糖尿病HF患者的SGLT-2抑制剂。本文主要综述了达格列净在HF患者中的应用及作用机制,以期达格列净在HF患者中的应用提供证据支持。

【关键词】 心力衰竭; 钠-葡萄糖共转运蛋白2抑制剂; 达格列净; 药理作用机制; 综述

【中图分类号】 R 541.6 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2021.00.255

刘瑶, 金立军. 达格列净在心力衰竭中的应用及作用机制的研究进展[J]. 实用心脑血管病杂志, 2021, 29(11): 5-9. [www.syxnf.net]

LIU Y, JIN L J. Research progress on the application and mechanism of dapagliflozin in heart failure [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2021, 29(11): 5-9.

Research Progress on the Application and Mechanism of Dapagliflozin in Heart Failure LIU Yao, JIN Lijun

Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of Yangtze University/the First People's Hospital of Jingzhou, Jingzhou 434000, China

Corresponding author: JIN Lijun, E-mail: jljsir@sina.com

【Abstract】 In recent years, although anti heart failure (HF) drugs are constantly updated, but the hospitalization rate and mortality of HF patients are still high. Therefore, it is urgent to find new therapeutic targets to improve the prognosis of HF patients. Both 2021 update to the 2017 ACC expert consensus decision pathway for optimization of heart failure treatment and 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure included sodium glucose co-transporter 2 (SGLT-2) inhibitors to the first-line drug in the treatment of heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF), which opening the era of "four carriages" of angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEI) /angiotensin II receptor antagonist (ARB) /angiotensin receptor enkephalinase inhibitor (ARNI), β -receptor blockers, aldosterone receptor antagonists and SGLT-2 inhibitors in the treatment of HFrEF. As one of the representative drugs of SGLT-2 inhibitors, dapagliflozin is initially used as a hypoglycemic drug, but in recent years, many studies have shown that it can effectively reduce the risk of cardiovascular death and HF rehospitalization. In February 2021, dapagliflozin indication in HF is approved, and it become the first SGLT-2 inhibitor to treat non-diabetic HF patients in China. This paper mainly reviews the application and mechanism of dagglitazone in patients with HF, in order to provide evidence support for the application of dagglitazone in HF.

【Key words】 Heart failure; Sodium-glucose transporter 2 inhibitors; Dapagliflozin; Pharmacological mechanisms of action; Review

心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)是全球死亡和疾病负担的主要病因,其中心力衰竭(heart failure, HF)是CVD防控的最后“战场”,目前HF已影响到全球约

6 400万人^[1-2]。HF可分为射血分数降低的心力衰竭(heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF)、射血分数中间值的心力衰竭(heart failure with mid-range ejection fraction, HFmrEF)和射血分数保留的心力衰竭(heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF)^[3]。近年来尽管抗HF药物不断更新,但HF患者的住院率和死亡率仍居高不下,因

434000 湖北省荆州市,长江大学附属第一医院 荆州市第一人民医院心内科

通信作者: 金立军, E-mail: jljsir@sina.com

此迫切需要寻找新的治疗靶点以改善 HF 患者的预后。糖尿病是 HF 的独立危险因素, 糖尿病患者 HF 发生风险是正常健康人群的 2~5 倍, 约 45% 的 HF 患者合并糖尿病^[4]。2017 年, 达格列净作为降糖药在中国上市^[5], 但在后续钠-葡萄糖共转运蛋白 (sodium glucose co-transporter, SGLT)-2 抑制剂心血管结局研究 (cardiovascular outcomes, CVOT) 中发现, 达格列净对 HF 患者具有明显的心血管获益^[6-7]。目前研究表明, 达格列净除具有降糖作用外, 还具有渗透性利尿、降压、抑制心肌纤维化、改善心肌能量代谢、改善心肌稳态等多重作用, 可降低 HF 患者心血管死亡及 HF 再住院风险并保护肾脏功能^[8]。2021 年 2 月, 达格列净 HF 治疗适应证在中国获批^[9]。本文主要综述了达格列净在 HF 患者中的应用及作用机制, 以期能为达格列净在 HF 患者中的应用提供证据支持。

1 达格列净的药理学作用

1835 年, 法国化学家从苹果树根中提取出一种名为根皮苷的物质, 后被证实其是一种非选择性 SGLT 抑制剂, 主要作用于肾小管的 SGLT-2 和 SGLT-1^[10]。SGLT-2 主要分布于肾脏近曲小管, 生理情况下其可介导肾脏近曲小管完成肾小球滤过液中 90% 葡萄糖的重吸收。达格列净是 SGLT-2 抑制剂的代表药物之一, 其可通过抑制 SGLT-2 而降低病理性升高的肾糖阈, 抑制葡萄糖的重吸收, 增加尿糖排泄, 进而达到降低血糖的目的^[11]。

2 达格列净在糖尿病合并 HF 患者中的获益

2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 可发展为 HF_{rEF} 和 HF_{pEF} 两种 HF 类型, 其重要机制是 T2DM 通过产生晚期糖基化终产物并作用、激活特定受体, 从而引发氧化应激及心肌炎症反应, 而氧化应激和心肌炎症反应又可导致心肌细胞凋亡和线粒体功能障碍, 从而引起左心室收缩功能障碍。其次, T2DM 患者冠状动脉脂质含量较高, 巨噬细胞浸润较多, 斑块破裂风险升高, 导致患者心肌梗死发生风险增加。再者, 晚期糖基化终产物还可以导致心肌纤维化, 冠状动脉微血管病变, 进而导致左心室重构和舒张功能障碍^[12]。

T2DM 和 HF 密切相关, 故临床医生在关注降糖药的降糖效果外, 还应关注降糖药对心血管结局的影响。2008 年, 美国食品和药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 规定, 新型降糖药必须进行 CVOT。DECLARE-TIMI 58 研究^[6]是迄今为止规模最大的 SGLT-2 抑制剂 CVOT, 该研究包括 33 个国家的 17 000 多例患者, 是一项随机、双盲、对照的 III 期临床试验, 结果显示, 与安慰剂相比, 达格列净可有效降低心血管死亡或心力衰竭住院风险 [$HR=0.83$, $95\%CI$ (0.73, 0.95), $P=0.005$]; 但该研究对象是已确诊的心血管疾病或伴有心血管疾病危险因素的 T2DM 患者, 故达格列净治疗 HF 患者的获益情况尚需要进一步探索。

3 达格列净在 HF 患者中的应用

3.1 达格列净在 HF_{rEF} 患者中的应用 2019 年完成的 DAPA-HF 研究^[7]是首个针对 HF_{rEF} 患者采用 SGLT-2 抑制剂治疗的研究, 该研究是一项由 20 个国家 410 个中心参与的随机、双盲、对照 III 期临床试验, 共包括 4 744 例 HF_{rEF} 患者, 分别给予达格列净 10 mg/d 或安慰剂治疗, 结果显示, 在 HF

标准治疗基础上增加达格列净可有效降低 HF_{rEF} 患者心血管死亡风险 [$HR=0.82$, $95\%CI$ (0.69, 0.98), $P=0.03$] 和 HF 恶化风险 [$HR=0.70$, $95\%CI$ (0.59, 0.83), $P<0.001$], 伴或不伴糖尿病患者中上述获益均存在; 全因死亡风险降低 17% [$HR=0.83$, $95\%CI$ (0.71, 0.97), $P=0.0022$], 证实了达格列净可有效改善 HF_{rEF} 患者临床结局, 并揭示了达格列净治疗 HF 的获益机制并非是拮抗 T2DM 对心肌细胞的糖脂毒性^[13]。

《2021 ACC 优化心力衰竭治疗决策路径专家共识》^[14] 和《2021 ESC 急性和慢性心力衰竭诊断和治疗指南》^[15] 均将 SGLT-2 抑制剂纳入 HF_{rEF} 一线治疗药物, 并开启了血管紧张素转换酶抑制剂 (angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI) / 血管紧张素 II 受体拮抗剂 (angiotensin II receptor blockage, ARB) / 血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂 (angiotensin receptor neprilysin inhibitor, ARNI)、 β -受体阻滞剂、醛固酮受体拮抗剂和 SGLT-2 抑制剂新四联疗法治疗 HF_{rEF} 的“四驾马车”时代。2021 年 3 月, MCMURRAY 等^[16] 提出治疗 HF_{rEF} 的新流程, 即患者经利尿剂治疗达到临床等量体液后可以启动这一治疗流程: 第一步, 同时使用 β -受体阻滞剂和 SGLT-2 抑制剂; 第二步, 1~2 周内, 若患者血压可耐受, 加用 ARNI; 第三步, 1~2 周内, 若患者血钾水平正常且无严重肾功能损伤, 加用醛固酮受体拮抗剂。需要强调的是, 治疗流程的排序应遵循以下几个原则: 第一, 每种类别药物的获益与其他类别药物的获益无关。第二, 基础药物以小剂量起始可有效降低患者死亡率和住院率; 但达格列净的起始剂量与目标剂量相同, 均为 10 mg/次、1 次/d。第三, 增加的新药物获益应大于现有药物滴定剂量的获益。第四, 正确的治疗流程排序可以提高患者的安全性和耐受性。第五, 开始治疗后的 30 d 内可以看到获益情况, 故应在 4 周内逐步完成治疗流程。

在中国, 城市 HF 患者的住院费用占 HF 患者总住院费用的 66%^[17]。因此, 对于已接受 HF 标准治疗的 HF_{rEF} 患者, 除考虑治疗效果外, 经济效益也是医疗决策的考虑因素。国内学者 YAO 等^[18] 以一名 65 岁的 HF_{rEF} 患者为基本案例建立马尔可夫模型, 建模时间超过 15 年, 评估了添加达格列净的成本、质量调整生命年 (quality-adjusted life years, QALY) 和增量成本-效果比 (incremental cost effectiveness ratio, ICER), 结果表明, 与 HF 标准治疗相比, HF 标准治疗 + 达格列净 (10 mg/次, 1 次/d) 是一种非常具有成本效益的策略, 若 HF_{rEF} 患者预期寿命长且依从性良好, 可能会从达格列净治疗中获益更大。

3.2 达格列净在 HF_{pEF} 患者中的应用 HF_{pEF} 又称为舒张性心力衰竭 (diastolic heart failure, DHF)。HF_{pEF} 占有 HF 患者的 50% 以上, 且近年来其患病率仍在持续升高^[19-20]。2020 年, HF_{pEF} 和 HF_{rEF} 的相对患病率分别为 69%、31%, 可见 HF_{pEF} 已成为最常见的 HF 类型^[21]。

HF_{pEF} 患者通常伴有不同程度的心肌结构、心肌细胞改变, 包括心肌细胞肥大、纤维化和炎症, 影响左心室舒张功能, 从而引起左心室舒张末期压力升高和劳力性呼吸困难^[22-23]。

近年来,慢性系统性炎症或代谢紊乱引起的心外膜脂肪组织炎症逐渐受到关注,而促进心外膜脂肪组织聚积或炎症反应可增加 HFpEF 发生风险,故心外膜脂肪组织可能成为干预 HFpEF 的重要靶点^[24-25]。研究表明,达格列净可减轻患者体质量,其中 60%~70% 是脂肪组织,主要包括内脏组织和皮下组织^[26],进而可以减少心外膜脂肪组织的聚积和炎症,故达格列净可能成为治疗 HFpEF 的新型药物。

既往研究表明, HFpEF 患者使用神经激素调节剂治疗时,存在随左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)升高治疗效果下降的情况^[27]。2021年,ARNI 成为第 1 个被美国 FDA 批准用于治疗 HFpEF 的药物,但目前中国尚无特定药物被批准用于治疗 HFpEF。达格列净独特的作用机制及 DECLARE-TIMI 58 研究^[6]和 DAPA-CKD 研究^[28]结果表明,达格列净可能对 HFpEF 患者产生有益影响。正在进行的 DELIVER 试验^[29]是一项国际、多中心、平行、随机、双盲、安慰剂对照的 III 期临床研究,主要评估达格列净 10 mg/d 与安慰剂对 HFpEF 患者的影响,其主要结局指标是心血管死亡和 HF 再住院或紧急 HF 就诊,期待研究结果的公布能给 HFpEF 患者的治疗提供新的证据。

4 达格列净的心血管获益机制

目前,达格列净的心血管获益机制尚未完全阐明,可能有多种机制参与。最初有研究者认为,达格列净可通过促进葡萄糖排泄而降低血糖,从而降低葡萄糖毒性对心脏的影响,进而降低 HF 发生风险^[30]。但 DAPA-HF 研究^[7]表明,达格列净的心血管获益与血糖降低无关,提示达格列净还有独立于降糖作用的机制。LYTVYN 等^[31]认为,达格列净的渗透性利尿作用可使血压和血容量降低,从而降低心脏前、后负荷,减轻心室重塑。T2DM 或 HF 患者常存在脂肪酸氧化失调、葡萄糖摄取或氧化受损,此时机体主要依赖酮体功能。而达格列净可增加肝脏酮体的合成,提高心肌能量代谢效率,进而有助于改善心脏功能^[32];同时,酮体还参与表观遗传和细胞信号传导,并具有抗氧化和抗炎特性。氧化应激和炎症均是导致糖尿病心肌病和 HF 病理生理学改变的重要过程^[33-34]。UTHMAN 等^[35]研究证实,达格列净能抑制小鼠心肌细胞 Na^+/H^+ 交换蛋白,导致胞质内 Na^+ 、 Ca^{2+} 浓度降低,从而使线粒体中 Ca^{2+} 浓度升高,改善心肌收缩功能。同时,SHI 等^[36]通过建立压力超负荷诱导的大鼠 HF 模型发现,达格列净可改善大鼠心脏收缩功能,抑制心肌纤维化和心肌细胞凋亡。以高血压和高脂血症为特征的 HFpEF 猪模型实验结果表明,达格列净可有效降低猪血浆肾上腺髓质激素水平及主动脉组织的交感神经张力,进而抑制炎症反应和 NO-cGMP-PKG 信号通路激活,逆转左心室向心性肥厚^[37]。

综上,达格列净不仅具有渗透性利尿、降压、减轻心室重构及改善心肌能量代谢、心肌细胞稳态等作用,还具有减重、减少巨噬细胞浸润、稳定斑块、改善动脉僵硬度等作用,上述作用均对心血管有益。但达格列净心血管获益的确切机制尚未明确,相信随着研究的不断深入,新的作用机制将被揭示。

5 达格列净的安全性

2021年2月,达格列净 HF 治疗适应证在中国获批^[9],

无论患者是否合并 T2DM,如确诊为 HFpEF 均可使用达格列净,以降低心血管死亡及 HF 再住院风险。目前的研究表明,达格列净具有良好的安全性和耐受性:达格列净可延缓 HF 及肾脏疾病进展,减少尿蛋白,降低肾脏复合终点事件发生率^[28, 38]。达格列净的主要不良反应有血容量不足、糖尿病患者酮症酸中毒、脓毒症和肾盂肾炎,其与胰岛素和胰岛素促泌剂合用还可引发低血糖、会阴坏死性筋膜炎和生殖器真菌感染^[39]。但上述不良反应发生风险较低,且可以有效预防。一项包括 13 个安慰剂对照试验的安全性数据的汇总分析结果显示,采用达格列净与安慰剂治疗的 T2DM 患者严重不良事件总发生率相似,包括低血糖、容量消耗、骨折、泌尿系统疾病、截肢和酮症酸中毒,但采用达格列净治疗的 T2DM 患者生殖器感染发生率高于采用安慰剂治疗者(5.5%比 0.6%, $P < 0.05$)^[40]。因此,使用达格列净治疗期间应告知患者适量饮水,保持外阴清洁,若出现尿路和生殖器感染应及时对症治疗。此外,达格列净治疗前还应评估患者肾功能,未合并糖尿病患者,若估算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR) $< 30 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 不推荐使用达格列净,终末期肾病者禁用达格列净;合并糖尿病患者,若 $\text{eGFR} < 45 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 不建议使用达格列净,若 $\text{eGFR} < 30 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 者禁用达格列净。

6 小结与展望

达格列净作为降糖药主要用于治疗 T2DM,但近年研究为达格列净治疗 HF 提供了循证医学证据,其不仅能有效改善 HF 患者预后,还能降低 HF 远期治疗费用。2021年8月,EMPEROR-Preserved III 期临床试验^[41]结果表明,与安慰剂相比,无论患者是否合并糖尿病,达格列净均能有效降低 HFpEF 患者心血管死亡或 HF 再住院风险。这也使研究者对即将结束的 DELIVER 试验^[29]结果有了更多期待。笔者相信随着临床对达格列净作用机制的不断探索,可能使更多的 HF 患者受益。

作者贡献:刘瑶、金立军进行文章的构思与设计;刘瑶进行文章的可行性分析,文献/资料收集,撰写、修订论文;金立军负责文章的质量控制及审校,并对文章整体负责、监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] TRAVESSA A M, DE MENEZES FALCÃO L F. Treatment of heart failure with reduced ejection fraction——recent developments [J]. *Am J Ther*, 2016, 23 (2): e531-549. DOI: 10.1097/MJT.0000000000000406.
- [2] Gbd Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990—2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 [J]. *Lancet*, 2017, 390 (10100): 1211-1259. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32154-2.
- [3] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组,中国医师协会心力衰竭专业委员会,中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心力衰

- 竭诊断和治疗指南 2018 [J]. 中华心血管病杂志, 2018, 46(10): 760-789. DOI: 10.3760/ema.j.issn.0253-3758.2018.10.004.
- [4] KENNY H C, ABEL E D. Heart failure in type 2 diabetes mellitus [J]. *Circ Res*, 2019, 124(1): 121-141. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.118.311371.
- [5] 阿斯利康又一糖尿病治疗创新药正式获批: 安达唐成中国首个获批的 SGLT2 抑制剂 [EB/OL]. (2017-03-13) [2021-05-20]. https://www.astrazeneca.com.cn/zh/media/press-releases/2017/_sglt2_0.html.
- [6] 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1812389.
- [7] MCMURRAY J J V, DEMETS D L, INZUCCHI S E, et al. The Dapagliflozin And Prevention of Adverse-outcomes in Heart Failure (DAPA-HF) trial: baseline characteristics [J]. *Eur J Heart Fail*, 2019, 21(11): 1402-1411. DOI: 10.1002/ehf.1548.
- [8] JOSHI S S, SINGH T, NEWBY D E, et al. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor therapy: mechanisms of action in heart failure [J]. *Heart*, 2021, 107(13): 1032-1038. DOI: 10.1136/heartjnl-2020-318060.
- [9] 安达唐®心衰适应症中国获批 [EB/OL]. (2021-02-04) [2021-05-20]. https://www.astrazeneca.com.cn/zh/media/press-releases/2021/__.html.
- [10] 杨金凤, 贾辛未, 苏伟, 等. 钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂对心血管保护作用机制的研究进展 [J]. *临床心血管病杂志*, 2020, 36(2): 107-110. DOI: 10.13201/j.issn.1001-1439.2020.02.003.
- YANG J F, JIA X W, SU W, et al. Recent advances in the mechanism of cardiovascular protective effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor [J]. *Journal of Clinical Cardiology*, 2020, 36(2): 107-110. DOI: 10.13201/j.issn.1001-1439.2020.02.003.
- [11] YARIBEYGI H, SATHYAPALAN T, MALEKI M, et al. Molecular mechanisms by which SGLT2 inhibitors can induce insulin sensitivity in diabetic milieu: a mechanistic review [J]. *Life Sci*, 2020, 240: 117090. DOI: 10.1016/j.lfs.2019.117090.
- [12] BRAUNWALD E. Diabetes, heart failure, and renal dysfunction: the vicious circles [J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2019, 62(4): 298-302. DOI: 10.1016/j.pcad.2019.07.003.
- [13] PACKER M. Lessons learned from the DAPA-HF trial concerning the mechanisms of benefit of SGLT2 inhibitors on heart failure events in the context of other large-scale trials nearing completion [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2019, 18(1): 129. DOI: 10.1186/s12933-019-0938-6.
- [14] WRITING COMMITTEE, MADDOX T M, JANUZZI J L Jr, 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. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.11.022.
- [15] 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. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab368.
- [16] MCMURRAY J J V, PACKER M. How should we sequence the treatments for heart failure and a reduced ejection fraction? : a redefinition of evidence-based medicine [J]. *Circulation*, 2021, 143(9): 875-877. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.052926.
- [17] HUANG J, YIN H, ZHANG M, et al. Understanding the economic burden of heart failure in China: impact on disease management and resource utilization [J]. *J Med Econ*, 2017, 20(5): 549-553. DOI: 10.1080/13696998.2017.1297309.
- [18] YAO Y N, ZHANG R C, AN T, et al. Cost-effectiveness of adding dapagliflozin to standard treatment for heart failure with reduced ejection fraction patients in China [J]. *ESC Heart Fail*, 2020, 7(6): 3582-3592. DOI: 10.1002/ehf2.12844.
- [19] 何显菁. 不同射血分数心力衰竭患者临床特征的对比分析 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2019, 27(8): 96-99. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2019.08.019.
- HE X J. Contrastive analysis on clinical features in heart failure patients with different ejection fractions [J]. *Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease*, 2019, 27(8): 96-99. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2019.08.019.
- [20] 刘蔚, 尉然. 射血分数保留的心力衰竭的诊断和治疗策略 [J]. *中国全科医学*, 2021, 24(3): 253-258. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2020.00.603.
- LIU W, WEI R. Heart failure with preserved ejection fraction: diagnosis and treatment strategies [J]. *Chinese General Practice*, 2021, 24(3): 253-258. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2020.00.603.
- [21] 朱文彤, 姚亚丽. 射血分数保留的心力衰竭的发病机制及最新治疗研究进展 [J]. *心血管病学进展*, 2019, 40(4): 557-560. DOI: 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2019.04.018.
- ZHU W T, YAO Y L. Pathogenesis and latest treatment of heart failure with preserved ejection fraction [J]. *Advances in Cardiovascular Diseases*, 2019, 40(4): 557-560. DOI: 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2019.04.018.
- [22] 廖玉华, 杨杰孚, 张健, 等. 舒张性心力衰竭诊断和治疗专家共识 [J]. *临床心血管病杂志*, 2020, 36(1): 1-10. DOI: 10.13201/j.issn.1001-1439.2020.01.001.
- LIAO Y H, YANG J F, ZHANG J, et al. An expert consensus for diagnosis and treatment of diastolic heart failure [J]. *Journal of Clinical Cardiology*, 2020, 36(1): 1-10. DOI: 10.13201/j.issn.1001-1439.2020.01.001.
- [23] 徐洁, 郭衍楷, 曹桂秋, 等. 射血分数保留的心力衰竭患者 MMP-2、MMP-9、Gal-3 的浓度变化及其临床意义 [J]. *疑难病杂志*, 2020, 19(5): 438-442. DOI: 10.3969/

j.issn.1671-6450.2020.05.002.

- [24] PACKER M. Epicardial adipose tissue may mediate deleterious effects of obesity and inflammation on the myocardium [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71 (20): 2360-2372. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.03.509.
- [25] PACKER M. Drugs that ameliorate epicardial adipose tissue inflammation have concordant benefits on atrial fibrillation and on heart failure with a preserved ejection fraction [J]. *J Card Fail*, 2019, 25 (12): 986-1003. DOI: 10.1016/j.cardfail.2019.09.002.
- [26] BOLINDER J, LJUNGGREN Ö, KULLBERG J, et al. Effects of dapagliflozin on body weight, total fat mass, and regional adipose tissue distribution in patients with type 2 diabetes mellitus with inadequate glycemic control on metformin [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97 (3): 1020-1031. DOI: 10.1210/jc.2011-2260.
- [27] LUND L H, CLAGGETT B, LIU J K, et al. Heart failure with mid-range ejection fraction in CHARM: characteristics, outcomes and effect of candesartan across the entire ejection fraction spectrum [J]. *Eur J Heart Fail*, 2018, 20 (8): 1230-1239. DOI: 10.1002/ejhf.1149.
- [28] YASUDA H, ISOBE S. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease [J]. *N Engl J Med*, 2021, 384 (4): 389. DOI: 10.1056/NEJMc2032809.
- [29] 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. DOI: 10.1002/ejhf.2249.
- [30] FERRANNINI E, MUSCELLI E, FRASCERRA S, et al. Metabolic response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in type 2 diabetic patients [J]. *J Clin Invest*, 2014, 124 (2): 499-508. DOI: 10.1172/JCI72227.
- [31] LYTVYN Y, BJORNSTAD P, UDELL J A, et al. Sodium glucose cotransporter-2 inhibition in heart failure: potential mechanisms, clinical applications, and summary of clinical trials [J]. *Circulation*, 2017, 136 (17): 1643-1658. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030012.
- [32] JOSHI S S, SINGH T, NEWBY D E, et al. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor therapy: mechanisms of action in heart failure [J]. *Heart*, 2021, 107 (13): 1032-1038. DOI: 10.1136/heartjnl-2020-318060.
- [33] PRATTICHIZZO F, DE NIGRIS V, MICHELONI S, et al. Increases in circulating levels of ketone bodies and cardiovascular protection with SGLT2 inhibitors: is low-grade inflammation the neglected component? [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2018, 20 (11): 2515-2522. DOI: 10.1111/dom.13488.
- [34] RIEHLE C, BAUERSACHS J. Key inflammatory mechanisms underlying heart failure [J]. *Herz*, 2019, 44 (2): 96-106. DOI: 10.1007/s00059-019-4785-8.
- [35] UTHMAN L, BAARTSCHEER A, BLEIJLEVENS B, et al. Class effects of SGLT2 inhibitors in mouse cardiomyocytes and hearts: inhibition of Na⁺/H⁺ exchanger, lowering of cytosolic Na⁺ and vasodilation [J]. *Diabetologia*, 2018, 61 (3): 722-726. DOI: 10.1007/s00125-017-4509-7.
- [36] SHI L, ZHU D Q, WANG S B, et al. Dapagliflozin attenuates cardiac remodeling in mice model of cardiac pressure overload [J]. *Am J Hypertens*, 2019, 32 (5): 452-459. DOI: 10.1093/ajh/hpz016.
- [37] ZHANG N, FENG B, MA X, et al. Dapagliflozin improves left ventricular remodeling and aorta sympathetic tone in a pig model of heart failure with preserved ejection fraction [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2019, 18 (1): 107. DOI: 10.1186/s12933-019-0914-1.
- [38] MOSENZON O, WIVIOTT S D, CAHN A, et al. Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: an analysis from the DECLARE-TIMI 58 randomised trial [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2019, 7 (8): 606-617. DOI: 10.1016/S2213-8587 (19) 30180-9.
- [39] DONNAN J R, GRANDY C A, CHIBRIKOV E, et al. Comparative safety of the sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors: a systematic review and meta-analysis [J]. *BMJ Open*, 2019, 9 (1): e022577. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-022577.
- [40] JABBOUR S, SEUFERT J, SCHEEN A, et al. Dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus: a pooled analysis of safety data from phase II b/III clinical trials [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2018, 20 (3): 620-628. DOI: 10.1111/dom.13124.
- [41] ANKER S D, BUTLER J, FILIPPATOS G, et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction [J]. *N Engl J Med*, 2021. [Online ahead of print]. DOI: 10.1056/NEJMoa2107038.

(收稿日期: 2021-08-15; 修回日期: 2021-10-13)

(本文编辑: 谢武英)