

SGLT2抑制剂在2型糖尿病患者心血管获益机制

蒋昭隆¹ 综述 刘剑雄^{1,2} 审校

1.遵义医科大学研究生院,贵州 遵义 563003;

2.遵义医科大学附属成都市第二人民医院心内科,四川 成都 610017

【摘要】 新型降糖药物钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂(SGLT2抑制剂)在大型临床试验已证实能为2型糖尿病患者带来心血管获益,包括减少心衰再住院率、心血管死亡率等,但具体机制仍不是很清楚,本文将学习近期相关文献,讨论SGLT2抑制剂在2型糖尿病患者心血管获益机制。

【关键词】 SGLT2抑制剂;2型糖尿病;大型临床试验;心血管获益;机制

【中图分类号】 R587.1 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2019)19-2557-04

Cardiovascular benefit mechanism of SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes. JIANG Zhao-long¹, LIU Jian-xiong^{1,2}. 1. Graduate School, Zunyi Medical University, Zunyi 563003, Guizhou, CHINA; 2. Department of Cardiology, Chengdu Second People's Hospital Affiliated to Zunyi Medical University, Chengdu 610017, Sichuan, CHINA

【Abstract】 The new hypoglycemic drug sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor (SGLT2 inhibitor) has been shown to provide cardiovascular benefits to type 2 diabetic patients in large clinical trials, including reduced heart failure rehospitalization rates, cardiovascular mortality, but the specific mechanism is still not very clear. This article will review the recent literature to discuss the cardiovascular benefit mechanism of SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes.

【Key words】 SGLT2 inhibitor; Type 2 diabetes; Clinical trials; Cardiovascular benefit; Mechanism

2型糖尿病是发生不良心血管事件的高危因素,而恶性心血管事件也是2型糖尿病患者的主要死亡原因,所以需要对2型糖尿病及其合并症患者进行最佳管理,以解决心血管不良事件风险的增加。新型降糖药物钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂(sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors, SGLT2抑制剂)能为2型糖尿病患者带来心血管获益,本文将对SGLT2抑制剂在2型糖尿病患者心血管获益的具体机制作一综述。

众所周知,肾脏近曲小管介导90%尿葡萄糖重吸

收。在2型糖尿病患者中,新型降糖药物SGLT2抑制剂降糖机制主要是阻断近曲小管对尿葡萄糖的重吸收而使其排出,从而达到降低血糖的目的^[1]。目前关于SGLT2抑制剂在2型糖尿病患者血管获益的大型临床试验有EMPA-REG OUTCOME试验、CANVAS试验和DECLARE-TIMI 58试验等。2015年欧洲糖尿病年会公布的EMPA-REG OUTCOME试验^[2]是关于SGLT2抑制剂恩格列净(Empagliflozin)的大型临床试验,研究发现在对比主要终点事件MACE(心血管死

通讯作者:刘剑雄,主任医师,硕士生导师,E-mail: steven.ljx@vip.163.com

of FGF and ErbB receptors blocks growth and metastatic spread of breast cancer models [J]. Breast Cancer Res, 2013, 15: R8.

[60] GUAN Z, LAN H, SUN D, et al. A potential novel therapy for FGFR1-amplified pancreatic cancer with bone metastasis, screened by next-generation sequencing and a patient-derived xenograft mode [J]. Oncol Lett, 2019, 17(2): 2303-2307.

[61] CHEN Z, TONG LJ, TANG BY, et al. C11, a novel fibroblast growth factor receptor 1 (FGFR1) inhibitor, suppresses breast cancer metastasis and angiogenesis [J]. Acta Pharmacol Sin, 2019, 40(6): 823-832.

[62] GOLFMANN K, MEDER L, KOKER M, et al. Synergistic anti-angiogenic treatment effects by dual FGFR1 and VEGFR1 inhibition in FGFR1-amplified breast cancer [J]. Oncogene, 2018, 37(42):

5682-5693.

[63] CHEN Y, XIE X, LI X, et al. FGFR antagonist induces protective autophagy in FGFR1-amplified breast cancer cell [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2016, 474(1): 1-7.

[64] BAHLEDA R, DIENSTMANN R, ADAMO B, et al. Phase 1 study of JNJ-42756493, a pan-fibroblast growth factor receptor (FGFR) inhibitor, in patients with advanced solid tumors [R]. ASCO Annual Meeting Proceedings, 2014.

[65] QUINTELA-FANDINO M, URRUTICOECHEA A, GUERRA J, et al. Phase I clinical trial of nintedanib plus paclitaxel in early HER-2-negative breast cancer [J]. Br J Cancer, 2014, 111(6): 1060-1064.

(收稿日期:2019-05-30)

亡、非致命性心肌梗死和中风)中,Empagliflozin 组比安慰剂组减少 14% ($P=0.04$);同时在对比次要终点中,Empagliflozin 组全因死亡率 5.7%较安慰剂组 8.3%下降 32% ($P<0.001$),Empagliflozin 组心血管死亡率为 3.7%,较安慰剂组 5.9%下降 38% ($P<0.001$);在心衰住院率中,Empagliflozin 也较安慰剂组显著降低 35% ($P=0.002$)。2017 年 ADA 公布的 CANVAS 试验^[3]是 SGLT2 抑制剂坎格列净(Canagliflozin)的大型临床研究,研究发现与安慰剂相比,Canagliflozin 降低了主要终点事件 MACE 发生率($P=0.02$);同时降低了心力衰竭住院风险(95%置信区间 CI 0.52~0.87)。2018 年 AHA 公布的 DECLARE-TIMI 58 试验^[4]是 SGLT2 抑制剂达格列净(Dapagliflozin)的大型临床研究,研究发现与安慰剂相比,Dapagliflozin 组心血管死亡或心力衰竭住院率较低($P=0.005$)。对于 SGLT2 抑制剂能改善 2 型糖尿病患者高心血管风险临床结局,其潜在原因可能有利尿、利钠、减轻体重、降低血压、改善心肌代谢等^[5],但具体机理仍不是很清楚,本文将进一步学习相关文献,探讨 SGLT2 抑制剂在 2 型糖尿病患者心血管获益机制。

1 SGLT2 抑制剂降低心脏前负荷和后负荷

SGLT2 抑制剂在 2 型糖尿病患者发挥其心血管临床结局获益作用的主要机制之一是通过改善心室负荷条件,对于前负荷的减少主要是通过利钠和利尿作用引起^[6]。当近曲小管中钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 受到抑制导致尿钠和尿葡萄糖不能吸收,排泄尿钠和葡萄糖尿,并且随后在高浓度葡萄糖尿作用下有渗透性利尿排水作用,对 2 型糖尿病(T2DM)患者心脏保护可能是有利的,特别是在陡峭的 Frank-Starling 曲线上起作用明显^[7]。既往研究发现 2 型糖尿病患者全身钠含量有增加,在最近研究中已证实 SGLT2 抑制剂可降低 2 型糖尿病患者的组织内钠含量,从而减少血液容量降低前负荷^[8]。来自 EMPA-REG OUTCOME 试验的进一步解析也指出,血液容量的减少是试验中心血管疾病患者获得益处关键决定因素^[9]。最近的研究表明 SGLT2 抑制剂与经典利尿剂之间存在重要差异,在达格列净和氢氯噻嗪对 2 型糖尿病患者 12 周治疗期间的对比研究中,用达格列净患者观察到血浆容量有减少和红细胞质量有增加,但在氢氯噻嗪治疗患者中并没有观察到^[10]。许多晚期心力衰竭患者由于低心输出量而导致周围组织灌注不足,这可能通过常规利尿剂治疗而进一步加剧。在另一项比较达格列净与袢利尿剂布美他尼的研究中,尽管这两种药物都与患者血钠和组织间液的减少有关,但达格列净能明显减少患者组织间液含量而对血液容量影响不大,而布美他尼则对两者都有明显降低^[11],可以看出达格列净在降低前负荷的同时并不影响患者周围灌注不足。选择

性减少组织间液的能力可能是 SGLT2 抑制剂与其他利尿剂相比的独特特征,其能提供更好的心力衰竭患者充血控制,而不会减少动脉充盈和灌注,但需要进一步探讨。既往研究证实高尿酸水平能加重血管内膜损伤,而常规利尿剂和 SGLT2 抑制剂之间的另一个区别在于 SGLT2 抑制剂能促进尿酸排泄,但袢利尿剂则与尿酸水平升高明显有关,这也可能介导了心血管结局的差异^[12]。可以看出在 2 型糖尿病患者合并心衰中,相比传统利尿剂,SGLT2 抑制剂对心血管的保护不仅仅是降糖,同时在减少容量负荷时并没有减少组织灌注,这可能是其独特的优势。

除了减少血液容量来降低前负荷外,SGLT2 抑制剂还可通过降低 2 型糖尿病患者动脉血压和改变其血管功能来降低心脏后负荷,从而带来心血管获益。在最近的一项研究中证实 SGLT2 抑制剂可降低 2 型糖尿病患者 24 h 收缩压和舒张压水平^[13],相似的研究也发现 SGLT2 抑制剂相对安慰剂组可降低 2 型糖尿病患者夜间收缩压^[14]。其他研究表明,SGLT2 抑制剂可以明显改善 2 型糖尿病患者动脉内皮功能和主动脉僵硬指数,并可能通过激活电压门控钾通道(Kv)和蛋白激酶 G (PKG)来诱导血管舒张^[15],进而降低血压改善心脏后负荷状态。可以看出,SGLT2 抑制剂能降低 2 型糖尿病合并心血管疾病患者容量负荷和压力负荷,这无疑带来心血管获益。

2 SGLT2 抑制剂改善心脏代谢和生物能量学效应

SGLT2 抑制剂可以改善或进一步优化心脏能量代谢,通过提高心肌能量和底物效率来改善心脏功效和心输出量^[16]。已经明确的是,在 2 型糖尿病和/或合并心力衰竭的条件下,心脏的能量代谢受到损害,不能很好利用葡萄糖供能,从而过度依赖非酯化脂肪酸(non-esterified fatty acids, NEFAs)作为三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)生成的底物,可能导致游离脂肪中间体的积累而促进脂毒性,进而损害肌浆网钙摄取而导致心脏舒张功能障碍^[17]。研究表明 SGLT2 抑制剂可以增加酮体 β -羟丁酸(β -hydroxybutyrate, β -OHB)的产生,并且假设这可能为 2 型糖尿病患者提供替代 NEFAs 和葡萄糖的心肌能量来源^[18],假设的基本原理是 β -OHB 是一种“超级燃料”,被心脏氧化后不仅可以改善衰竭心脏的心脏功能,还可以提高机械效率^[19]。这一假设在动物实验得到支持,表明 SGLT2 抑制剂可以增加心肌酮消耗,并降低心脏葡萄糖利用和乳酸产生^[20],但仍需大量研究进一步证实。同时有研究发现 SGLT2 抑制可以促进支链氨基酸的降解,从而为 2 型糖尿病合并心力衰竭的心肌提供替代能量来源^[21]。目前关于心脏代谢和生物能量学效应与 SGLT2 抑制剂的有益作用联系起来的确切证据仍缺乏,仍需进一步研究证实。

3 SGLT2抑制剂和对心肌Na⁺/H⁺交换的直接影响

一个新兴假设是SGLT2抑制剂可能直接抑制心肌中的Na⁺/H⁺交换泵(NHE1)活性^[22]。在心力衰竭的实验模型中已经证明NHE1的明显活化,心肌细胞溶质钠和钙增加,导致心肌电活动和机械收缩活动受限,从而介导心力衰竭恶性循环。最近研究发现SGLT2抑制剂能明显抑制心肌细胞NHE1活性,并通过这种机制降低细胞质钠和钙水平,同时增加线粒体钙含量^[23],进而加强心肌收缩功能。由于SGLT2受体不在心脏中表达,因此SGLT2抑制剂对心肌细胞NHE1抑制作用的机制仍然难以捉摸。值得注意的是,研究发现SGLT2抑制剂可以通过下调2型糖尿病患者肾脏近端小管中NHE3的活性来促进尿钠排泄,已知介导肾小管钠再摄取的NHE3泵的表达在合并心力衰竭患者中有增加,因此对NHE3的抑制作用可以作为恢复全身钠稳态和减少心力衰竭发生的另外机制^[24]。目前抑制NHE1和NHE3可能是一种常见的心肾机制,通过这种机制,SGLT2抑制剂可以预防或治疗心力衰竭,进而为2型糖尿病患者带来心血管获益^[25]。当然,需要更多研究进一步证实。

4 SGLT2抑制抗炎抗心脏纤维化

心脏纤维化被广泛认为是心力衰竭发展的常见最终途径,这普遍涉及由心脏成纤维细胞和细胞外基质纤维蛋白沉积引起的心脏结构重塑,导致心室顺应性进一步下降和心力衰竭加速恶化。最近在心肌梗死后的大鼠模型中的实验数据表明,SGLT2抑制剂通过增加M2巨噬细胞的活化和抑制肌成纤维细胞分化来抑制胶原纤维合成,从而表现出显著的心脏抗纤维化作用^[26]。相似的结果在糖尿病大鼠模型中也得到证实,SGLT2抑制剂能明显降低炎症因子如NLRP3炎症小体、凋亡相关微粒蛋白ASC、白细胞介素IL-1 β 、白细胞介素IL-6等,从而抗炎和抗心肌纤维化^[27]。因此,一个新兴的假设是SGLT2抑制可能不依赖于高血糖而抗心肌纤维化,从而延缓心脏衰竭,但需要更多研究来证实这个新兴的假设。

5 SGLT2抑制剂降低脂肪因子

已经提出改变脂肪因子(Adipokines)产生和(或)作用是预防心血管疾病和胰岛素抵抗发展的常见机制,特别是在肥胖状态。研究表明,血管周围和心外膜脂肪形式的异位脂肪沉积与心力衰竭的发生有关,部分是通过改变心肌上脂肪因子的旁分泌调节^[28],同时脂肪因子瘦素可以促进肥胖症患者交感神经系统和肾素-血管紧张素系统的激活,导致水钠潴留和心肌纤维化,SGLT2抑制剂可减少内脏脂肪组织(尤其是心外膜脂肪^[29])的积聚和炎症反应,并可减少其瘦素的分泌,从而减少其对心肌潜在的不良影响^[30]。然而,在一项52周的临床研究中,与磺酰脲类格列美脲相比,

SGLT2抑制剂使2型糖尿病患者血清脂肪因子瘦素水平降低25%,但炎症脂肪因子脂联素水平却提高了17%^[31]。SGLT2抑制剂似乎对脂肪因子的独立改变需要谨慎解释,目前认为SGLT2抑制和脂肪组织炎症细胞因子之间的因果关系应该被认为是假设产生的,仍须更多证据进一步证实其相关性。

6 抑制心室重构

目前在一项3个月的临床研究中证明,通过经胸超声心动图评估,SGLT2抑制剂可以减少2型糖尿病患者左心室质量指数和改善心室舒张功能^[32],同时有研究证明SGLT2抑制剂降低2型糖尿病患者血清B型利钠肽水平^[33],但SGLT2抑制剂能否改善2型糖尿病患者心室重构这一重要问题有说服力的数据仍偏少。REFORM试验是一项关于SGLT2抑制剂对2型糖尿病合并心力衰竭患者的安全性和有效性的临床研究,通过心脏MRI与心肺运动试验(cardiopulmonary exercise test)等来评估患者左心室收缩与舒张末期容积的变化、运动心功能恢复情况等指标来评估SGLT2抑制剂潜在的心血管获益作用,但目前试验仍在继续,预计明年会公布试验结果^[34]。

7 总结

SGLT2抑制剂在2型糖尿病患者有心血管获益已被大型临床试验证实,包括减少MACE事件、心血管死亡率和全因死亡率、心衰住院率等,其心血管获益具体机制可能有减少心脏前负荷和后负荷、改善心脏能量代谢、抑制心肌NHE1、抗炎抗心肌纤维化、降低脂肪因子、抑制心室重构等,但仍需大量试验进一步证实,同时相信也有其他潜在的尚未被发现的机制等待笔者去探索,期待SGLT2抑制剂有广阔的临床运用前景。

参考文献

- VERMA S, JJV M. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review [J]. *Diabetologia*, 2018, 61(10): 2108-2117.
- 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.
- 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.
- 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.
- D'EMDEN M, AMERENA J, DEED G, et al. SGLT2 inhibitors with cardiovascular benefits: transforming clinical care in type 2 diabetes mellitus [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2018, 136: 23-31.
- VERMA S, JJV M, DZI C. 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.
- SATTAR N, MCLAREN J, KRISTENSEN SL, et al. SGLT2 Inhibition and cardiovascular events: why did EMPA-REG Outcomes sur-

- prise and what were the likely mechanisms [J]. *Diabetologia*, 2016, 59(7): 1333-1339.
- [8] KARG MV, BOSCH A, KANNENKERIL D, et al. SGLT-2-inhibition with dapagliflozin reduces tissue sodium content: a randomised controlled trial [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2016, 17(1): 5.
- [9] INZUCCHI SE, ZINMAN B, FITCHETT D, et al. How does empagliflozin reduce cardiovascular mortality? insights from a mediation analysis of the EMPA-REG OUTCOME trial [J]. *Diabetes Care*, 2018, 41(2): 356-363.
- [10] LAMBERS HHJ, DE ZEEUW D, WIE L, et al. Dapagliflozin a glucose-regulating drug with diuretic properties in subjects with type 2 diabetes [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2013, 15(9): 853-862.
- [11] 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.
- [12] WILCOX CS, SHEN W, BOULTON DW, et al. Interaction between the sodium-glucose-linked transporter 2 inhibitor dapagliflozin and the loop diuretic bumetanide in normal human subjects [J]. *J Am Heart Assoc*, 2018, 7(4): e007046.
- [13] STERNLICHT H, BAKRIS GL. Blood pressure lowering and sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors (SGLT2is): more than osmotic diuresis [J]. *Curr Hypertens Rep*, 2019, 21(2): 12.
- [14] KARIO K, OKADA K, KATO M, et al. 24-hour blood pressure-lowering effect of an SGLT-2 inhibitor in patients with diabetes and uncontrolled nocturnal hypertension: results from the randomized, placebo-controlled SACRA study [J]. *Circulation*, 2013, 15(8): 555-561.
- [15] SOLINI A, GIANNINI L, SEGHERI M, et al. Dapagliflozin acutely improves endothelial dysfunction, reduces aortic stiffness and renal resistive index in type 2 diabetic patients: a pilot study [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2017, 16(1): 138.
- [16] FERRANNINI E, MARK M, MAYOUX E. CV protection in the EMPA-REG OUTCOME trial: a "Thrifty Substrate" hypothesis [J]. *Diabetes Care*, 2016, 39(7): 1108-1114.
- [17] LOPASCHUK GD, USSHER JR, FOLMES CD, et al. Myocardial fatty acid metabolism in health and disease [J]. *Physiol Rev*, 2010, 90(1): 207-258.
- [18] MIZUNO Y, HARADA E, NAKAGAWA H, et al. The diabetic heart utilizes ketone bodies as an energy source [J]. *Metabolism*, 2017, 77: 65-72.
- [19] GORMSEN LC, SVART M, THOMSEN HH, et al. Ketone body infusion with 3-hydroxybutyrate reduces myocardial glucose uptake and increases blood flow in humans: a positron emission tomography study [J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(3): e005066.
- [20] OSHIMA H, MIKI T, KUNO A, et al. Empagliflozin, an SGLT2 inhibitor, reduced the mortality rate after acute myocardial infarction with modification of cardiac metabolomes and antioxidants in diabetic rats [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2019, 368(3): 524-534.
- [21] KAPPEL BA, LEHRKE M, SCHÜTT K, et al. Effect of empagliflozin on the metabolic signature of patients with type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease [J]. *Circulation*, 2017, 136(10): 969-972.
- [22] 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.
- [23] BAARTSCHEER A, SCHUMACHER CA, WÜST RC, et al. Empagliflozin decreases myocardial cytoplasmic Na⁺ through inhibition of the cardiac Na⁺/H⁺ exchanger in rats and rabbits [J]. *Diabetologia*, 2017, 60(3): 568-573.
- [24] GALLO LA, WRIGHT EM, VALLON V. Probing SGLT2 as a therapeutic target for diabetes: basic physiology and consequences [J]. *Diab Vasc Dis Res*, 2015, 12(2): 78-89.
- [25] PACKER M, ANKER SD, BUTLER J, et al. Effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for the treatment of patients with heart failure: proposal of a novel mechanism of action [J]. *JAMA Cardiol*, 2017, 2(9): 1025-1029.
- [26] 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.
- [27] YE Y, BAJAJ M, YANG HC, et al. 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 [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2017, 31(2): 119-132.
- [28] PATEL VB, SHAH S, VERMA S, et al. Epicardial adipose tissue as a metabolic transducer: role in heart failure and coronary artery disease [J]. *Heart Fail Rev*, 2017, 22(6): 889-902.
- [29] SATO T, AIZAWA Y, YUASA S, et al. The effect of dapagliflozin treatment on epicardial adipose tissue volume [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2018, 17(1): 6.
- [30] PACKER M. Do sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors prevent heart failure with a preserved ejection fraction by counterbalancing the effects of leptin? A novel hypothesis [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2018, 20(6): 1361-1366.
- [31] GARVEY WT, VAN GAAL L, LEITER LA, et al. Effects of canagliflozin versus glimepiride on adipokines and inflammatory biomarkers in type 2 diabetes [J]. *Metabolism*, 2018, 85: 32-37.
- [32] MATSUTANI D, SAKAMOTO M, KAYAMA Y, et al. Effect of canagliflozin on left ventricular diastolic function in patients with type 2 diabetes [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2018, 17(1): 73.
- [33] JANUZZI JL, BUTLER J, JAROLIM P, et al. Effects of canagliflozin on cardiovascular biomarkers in older adults with type 2 diabetes [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70(6): 704-712.
- [34] SINGH JS, FATHI A, VICKNESON K, et al. Research into the effect Of SGLT2 inhibition on left ventricular remodelling in patients with heart failure and diabetes mellitus (REFORM) trial rationale and design [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2016, 15: 97.

(收稿日期: 2019-06-22)