

• 论 著 • DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2022.07.010

达格列净治疗 2 型糖尿病合并慢性心力衰竭的疗效

宋文玲, 陈继群, 杨志勇

合肥市第三人民医院/安徽医科大学合肥第三临床学院老年医学科, 安徽合肥 230022

摘要:目的 探讨达格列净治疗 2 型糖尿病(T2DM)合并慢性心力衰竭(CHF)患者的临床疗效。方法 选择尚未接受达格列净或其他钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂治疗的 T2DM 合并 CHF 患者 120 例为研究对象,按照随机数字表法分为达格列净组 60 例和对照组 60 例,达格列净组予以积极生活方式干预并加用达格列净(5 mg/d)治疗,根据血糖水平酌情减量或停用原有降糖药;对照组予以积极生活方式干预并继续口服原有降糖药。比较两组患者治疗 6 个月后的空腹血糖(FBG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、N 末端 B 型利钠肽前体(NT-proBNP)、6 min 步行距离(6MWD)、血压(BP)、左心室射血分数(LVEF)及左心室舒张末期内径(LVEDd)的变化、再住院率、药物不良反应发生率,以及治疗后 1、3、6 个月内主要心血管不良事件(MACE)的发生情况。结果 治疗前,两组 BP、FBG、HbA1c、NT-proBNP、LVEDd、LVEF、6MWD 等指标比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。与治疗前比较,两组患者治疗后的 HbA1c、NT-proBNP 水平明显下降,LVEF、6MWD 明显增加,差异均有统计学意义($P<0.05$);两组患者治疗前后的 LVEDd 无明显变化,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,达格列净组 HbA1c、NT-proBNP 水平明显低于对照组,LVEF、6MWD 明显大于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。达格列净组患者的再住院率低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组消瘦、低血糖、低血压发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。达格列净组治疗后 1、3、6 个月的 MACE 发生率分别为 1.7%、3.3% 和 5.0%,对照组分别为 6.7%、11.7% 和 18.3%,对照组治疗后 6 个月的 MACE 发生率明显高于达格列净组,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 达格列净可改善 T2DM 合并 CHF 患者的症状和预后。

关键词:慢性心力衰竭; 2 型糖尿病; 达格列净; 钠-葡萄糖共转运蛋白 2; 主要心血管不良事件

中图分类号:R587.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2022)07-0902-05

The clinical effect of Dapagliflozin on type 2 diabetes combined with chronic heart failure

SONG Wenling, CHEN Jiqun, YANG Zhiyong

Department of Geriatric Medicine, the Third People's Hospital/Hefei Third Clinical College,
Anhui Medical University, Hefei, Anhui 230022, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical efficacy of Dapagliflozin in the treatment of type 2 diabetes mellitus (T2DM) complicated with chronic heart failure (CHF). **Methods** A total of 120 T2DM patients with CHF who had not received Dapagliflozin or other sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor treatment were selected as the study subjects. According to random number table method, 120 patients were divided into Dapagliflozin group and control group, 60 cases in each group. Dapagliflozin group was given active lifestyle intervention and additional treatment with Dapagliflozin (5 mg/d), the original hypoglycemic drugs were reduced or discontinued as appropriate. Control group received active lifestyle intervention and continued oral administration of original hypoglycemic drugs. Fasting blood glucose (FBG), glycosylated hemoglobin (HbA1c), N-terminal B-type natriuretic peptide precursor (NT-proBNP), 6 min walking distance (6MWD), blood pressure (BP), left ventricular ejection fraction (LVEF) and left ventricular end-diastolic diameter (LVEDd), readmission rate, incidence of adverse drug reactions at 6 months after treatment, incidence of major adverse cardiovascular events (MACE) at 1, 3, 6 months after treatment in two groups were compared. **Results** Before treatment, there was no statistical significance on BP, FBG, HbA1c, NT-proBNP, LVEDd, LVEF and 6MWD between the two groups ($P>0.05$). Compared with those before treatment, the levels of HbA1c and NT-proBNP in the two groups decreased significantly after treatment, while LVEF and 6MWD increased signifi-

作者简介:宋文玲,女,主治医师,主要从事冠心病的基础与临床研究。

本文引用格式:宋文玲,陈继群,杨志勇.达格列净治疗 2 型糖尿病合并慢性心力衰竭的疗效[J].检验医学与临床,2022,19(7):902-906.

cantly, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). There was no significant change on LVEDd before and after treatment in the two groups ($P > 0.05$). After treatment, the levels of HbA1c and NT-proBNP in Dapagliflozin group were significantly lower than those in control group, while LVEF and 6MWD were significantly higher than those in control group, with statistical significance ($P < 0.05$). The readmission rate of patients in Dapagliflozin group was lower than that in control group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). There was no significant difference on the incidence of emaciation, hypoglycemia and hypotension between the two groups ($P > 0.05$). The incidence of MACE at 1, 3 and 6 months after treatment were 1.7%, 3.3% and 5.0% in Dapagliflozin group and 6.7%, 11.7% and 18.3% in control group respectively, the incidence of MACE in control group at 6 months after treatment was significantly higher than that in Dapagliflozin group, with statistical significance ($P < 0.05$). **Conclusion** Dapagliflozin could improve the symptoms and prognosis of patients with T2DM complicated with CHF.

Key words: chronic heart failure; type 2 diabetes; Dapagliflozin; sodium-glucose cotransporter 2; major cardiovascular adverse events

糖尿病是一种全球流行的慢性病,而我国糖尿病患者人数已位居世界第一^[1],病情严重者可导致多种并发症,如脑卒中、肾衰竭、截肢、冠心病、性功能障碍等^[2]。2型糖尿病(T2DM)是心血管疾病的独立危险因素,可致慢性心力衰竭(CHF)的发病率和病死率升高^[3]。CHF是由各种原因导致心输出量下降,不能满足机体需要的一种复杂的临床综合征,是各种心脏疾病的终末期表现,而心血管疾病是糖尿病患者致残和死亡的主要原因^[4]。近年来,有研究证实 T2DM 和 CHF 可能具有胰岛素抵抗的病理生理过程,当 T2DM 合并 CHF 时胰岛素抵抗可能进一步降低心肌葡萄糖代谢率而加重心功能损伤,故两者联系紧密^[5-7]。达格列净作为一种新型降糖药,是我国第一个上市的钠-葡萄糖共转运蛋白 2(SGLT2)抑制剂,能够抑制肾脏对葡萄糖的重吸收,改善 T2DM 患者的血糖、糖化血红蛋白(HbA1c)水平,还可能通过恢复血管内皮生长因子(VEGF)表达对肾脏起保护作用^[8-9];此外,该药还通过减少凝血酶生成和血小板活化,降低 T2DM 患者的主要心血管事件(MACE)发生风险^[10]。本研究主要探讨达格列净对 T2DM 合并 CHF 患者的临床疗效,为达格列净的临床应用提供更多依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 9 月至 2021 年 7 月于本院住院的 120 例 T2DM 合并 CHF 患者为研究对象,所有患者既往均未接受过达格列净或其他 SGLT2 抑制剂治疗。纳入标准:(1)符合 2017 年 T2DM 诊断标准^[11];(2)符合《中国心力衰竭诊断和治疗指南》相关诊断标准^[12];(3)射血分数(EF) $< 50\%$;(4)年龄 35~70 岁;(5)美国纽约心脏病协会(NYHA)分级为 II~III 级。排除标准:(1)严重的肝、肾功能不全;(2)合并血液病、恶性肿瘤、急慢性感染、

免疫系统及其他内分泌系统疾病;(3)其他类型糖尿病;(4)近期有手术或严重创伤史;(5)依从性差,自行加减药物或未按规定治疗从而影响疗效的患者。将所有患者按照随机数字表法分为两组,达格列净组 60 例,对照组 60 例,两组患者的性别、年龄、体质量指数(BMI)、用药史等一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,见表 1。

1.2 治疗方法 达格列净组:予以积极的生活方式干预并加用达格列净(生产企业:阿里斯康制药有限公司;产地:美国;国药准字:J20170040;规格:10 mg)治疗,5 mg/d;根据血糖水平酌情减量或停用原有降糖药。对照组:予以积极的生活方式干预并继续口服原有降糖药,根据血糖水平调整剂量。两组 CHF 二级预防用药维持不变。两组患者分别采用以上方案治疗 6 个月至随访结束,若出现严重不良反应,则停止试验。

1.3 观察指标 (1)观察比较两组患者治疗前和治疗 6 个月后的血压(BP)、空腹血糖(FBG)、HbA1c、N 末端 B 型利钠肽前体(NT-proBNP)变化。分别于患者治疗前 1 d 及随访结束第二天清晨 7:00 空腹抽取静脉血和测量 BP 值;采用酶联免疫吸附试验检测 HbA1c,采用罗氏自动生化分析仪(电化学发光免疫法)检测 NT-proBNP。(2)6 min 步行距离(6MWD):在病房平直的走廊进行,记录患者 6MWD。(3)应用惠普多普勒超声仪测定左心室射血分数(LVEF)及左心室舒张末期内径(LVEDd)的变化。(4)MACE:观察比较两组治疗后 1、3、6 个月的心肌梗死、再发心力衰竭加重、严重心律失常、心源性死亡等 MACE 的发生率。(5)记录低血压($< 90/60$ mm Hg)、低血糖、消瘦(体质量下降,且 $\leq$ 标准体质量的 10%)等药物相关不良反应的发生率、再住院率。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 22.0 统计软件进行数

据处理及统计分析。呈正态分布、方差齐的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验,组内治疗前后比较采用配对样本 t 检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者 BP、FBG、HbA1c、NT-proBNP 的比

较 治疗前,两组收缩压(SBP)、FBG、舒张压(DBP)、HbA1c、NT-proBNP 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。与治疗前比较,两组治疗后的 HbA1c、NT-proBNP 水平均明显下降,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,达格列净组 HbA1c、NT-proBNP 水平均明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 1 两组一般资料比较

组别	n	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	性别[n(%)]		BMI ($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	糖尿病病程 ($\bar{x} \pm s$, 年)	吸烟史[n(%)]	
			男	女			无	有
对照组	60	69.51 ± 9.07	49(81.7)	11(18.3)	23.04 ± 2.09	7.51 ± 3.25	36(60.0)	24(40.0)
达格列净组	60	68.44 ± 10.30	45(75.0)	15(25.0)	22.71 ± 2.54	7.65 ± 3.17	40(66.7)	20(33.3)
t/χ^2		0.604	0.786		0.777	0.239	0.574	
P		0.547	0.375		0.439	0.812	0.449	

组别	n	高血压病史[n(%)]		口服降糖药[n(%)]		CHF 用药[n(%)]				
		无	有	二甲双胍	磺脲类	α-糖苷酶抑制剂	β-受体阻滞剂	ACEI/ARB	螺内酯	正性肌力药
对照组	60	25(41.7)	35(58.3)	20(33.3)	24(40.0)	13(21.7)	52(86.7)	25(41.7)	16(26.7)	12(20.0)
达格列净组	60	23(38.3)	37(61.7)	24(40.0)	19(31.7)	17(28.3)	49(81.7)	30(50.0)	14(23.3)	13(21.7)
t/χ^2		0.139		0.574	0.906	0.711	0.563	0.839	0.178	0.051
P		0.709		0.449	0.341	0.399	0.453	0.360	0.673	0.822

注:ACEI 为血管紧张素转换酶抑制剂;ARB 为血管紧张素 II 受体拮抗剂。

2.2 两组 6MWD、LVEF、LVEDd 比较 治疗前,两组间 LVEDd、LVEF、6MWD 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。与治疗前比较,两组治疗后的 LVEF、6MWD 均明显增加,差异有统计学意义($P < 0.05$);

两组治疗前后的 LVEDd 无明显变化,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,达格列净组 LVEF、6MWD 均明显大于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 2 两组 BP、FBG、HbA1c、NT-proBNP 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	HbA1c(%)	SBP(mm Hg)	DBP(mm Hg)	FBG(mmol/L)	NT-proBNP(pg/mL)
对照组	60	治疗前	10.45 ± 2.84	127.98 ± 27.36	70.93 ± 9.07	7.65 ± 2.60	3 908.51 ± 393.04
		治疗后	6.58 ± 1.58*	126.24 ± 22.17	70.55 ± 8.54	7.58 ± 1.81	699.05 ± 103.42*
达格列净组	60	治疗前	10.62 ± 2.07	126.66 ± 25.06	70.48 ± 8.75	7.59 ± 2.08	3 876.11 ± 316.77
		治疗后	4.18 ± 2.00*#	123.08 ± 23.82	68.56 ± 7.14	7.21 ± 1.03	421.39 ± 106.70*#

注:与同组治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,# $P < 0.05$ 。

表 3 两组 6MWD、LVEF、LVEDd 比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	LVEDd(mm)		LVEF(%)		6MWD(m)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	60	49.47 ± 9.87	47.26 ± 8.54	41.51 ± 6.52	44.99 ± 7.48*	363.16 ± 87.69	426.46 ± 106.58*
达格列净组	60	50.72 ± 9.61	48.84 ± 9.27	41.28 ± 6.87	48.07 ± 6.83*	371.22 ± 98.17	498.28 ± 98.43*
t		0.703	0.971	0.188	2.355	0.474	3.835
P		0.484	0.334	0.851	0.020	0.636	<0.001

注:与同组治疗前比较,* $P < 0.05$ 。

2.3 两组再住院率、药物不良反应发生情况比

较 达格列净组的再住院率低于对照组,差异有统计

学意义($P < 0.05$)。两组间低血糖、低血压、消瘦发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 4。

表 4 两组再住院率、药物不良反应发生情况比较[n(%)]

组别	n	再住院	不良反应		
			低血糖	低血压	消瘦
对照组	60	10(16.7)	2(3.3)	1(1.7)	2(3.3)
达格列净组	60	1(1.7)	2(3.3)	0(0.0)	0(0.0)
χ^2		8.107	0.000	—	0.508
P		0.040	1.000	1.000	0.476

注:—表示采用 Fisher 确切概率法比较,无确切数值。

2.4 两组 MACE 发生率比较 达格列净组治疗后 1、3、6 个月的 MACE 发生率分别为 1.7%、3.3% 和 5.0%,对照组分别为 6.7%、11.7% 和 18.3%;对照组治疗后 6 个月的 MACE 发生率明显高于达格列净组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 5。

表 5 两组治疗后 1、3、6 个月 MACE 发生率比较[n(%)]

组别	n	1 个月	3 个月	6 个月
对照组	60	4(6.7)	7(11.7)	11(18.3)
达格列净组	60	1(1.7)	2(3.3)	3(5.0)
χ^2		0.835	1.922	5.175
P		0.361	0.166	0.023

3 讨 论

T2DM 合并 CHF 患者在临床非常常见,根据美国糖尿病协会相关指南,无论 HbA1c 水平如何,只要 T2DM 患者合并确诊的动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)、慢性肾病(CKD)或存在高危因素(如高血压和血脂紊乱等)时,均应优先选择可使心血管获益的降糖药物^[13]。因此,T2DM 合并心血管疾病患者降糖药的选择,不仅要考虑降糖效果,还应考虑对心血管的保护作用。但传统的降糖药只有二甲双胍可能有心血管保护作用,其主要通过使血糖达标而降低 MACE 发生率^[14]。ZINMAN 等^[15]、RAZ 等^[16]和 ZELNIKER 等^[17]的研究均证实,SGLT2 抑制剂可降低 T2DM 合并心血管疾病患者的病死率和 MACE 的发生率。

达格列净作为 SGLT2 抑制剂,主要通过减少近曲肾小管对葡萄糖的重吸收,增加尿糖排泄来降低血糖^[18-19],其药理作用可能通过以下几个途径实现:(1)通过增加心肌对酮体的消耗,减少对葡萄糖的利用、乳酸的堆积,改善心肌能量代谢^[20-21];(2)通过抑制心肌细胞 Na^+/H^+ 交换,降低心肌细胞质内的 Na^+ 、 Ca^{2+} 水平,增加线粒体内 Ca^{2+} 水平,调节心肌离子稳态^[22-23];(3)通过抑制炎症小体激活,减少心脏纤维化及重塑^[24-25];(4)通过减轻动脉硬化、减轻小动脉重

构,改善心脏微循环^[26];(5)通过渗透性利尿等作用降低心脏前后负荷^[27],降低 T2DM 合并心血管疾病的

风险。为了分析达格列净在 T2DM 合并 CHF 患者中的疗效,本研究将 NT-proBNP、6MWD 和 LVEF、LVEDd 等指标均纳入观察范畴。其中,NT-proBNP 对心力衰竭的诊断、分级及预后的判断均有重要参考价值,是心肌在心肌受损或机械牵拉时分泌的负反馈调节激素,可以控制过度应激反应,在一定程度上反映了心室的收缩及舒张功能^[28]。6MWD 也是反映心功能的指标之一,患者步行距离越远,则症状越轻。本研究通过分组比较证实,达格列净可明显降低 T2DM 合并 CHF 患者的 HbA1c、NT-proBNP 水平,改善其 LVEF、6MWD,且降低 MACE 发生率;同时,该药的不良反应较少,安全可靠。本研究也发现,虽然两组治疗后 1 个月和 3 个月内的 MACE 发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),但达格列净组治疗 6 个月后的 MACE 发生率(5.0%)明显低于对照组(18.3%),差异有统计学意义($P < 0.05$),证实长期应用达格列净有心血管保护作用。这与马明等^[28]的研究一致。这说明达格列净治疗 T2DM 合并 CHF 的效果明显,可减轻临床症状,改善心功能。但两组治疗前后的 LVEDd 无明显变化,且组间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),这可能与本研究样本量小、观察时间短有关。分析其原因,达格列净可能通过增加心脏葡萄糖和脂肪酸氧化,增加三磷酸腺苷(ATP)的产生率,从而提高心肌能量代谢,改善心脏射血分数^[29]。另外,两组患者治疗后 6 个月内的低血压、低血糖、消瘦发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),说明达格列净治疗 T2DM 合并 CHF 患者的用药安全性较高。

综上所述,达格列净可改善 T2DM 合并 CHF 患者的血糖、心功能,降低 MACE 发生率。本研究存在样本量小、随访时间短等不足,更确切的结论仍需开展大样本、多中心的研究来进一步验证和分析。

参考文献

- [1] WANG L M,GAO P,ZHANG M,et al. Prevalence and ethnic pattern of diabetes and prediabetes in China in 2013 [J]. JAMA,2017,317(24):2515-2523.
- [2] 阎德文,肖新华.2 型糖尿病分级诊疗与质量管理专家共识[J/CD]. 中国医学前沿杂志(电子版),2020,12(5):38-53.
- [3] 梁靖媛,李倩倩,刘晓非,等. 心血管病风险预测模型在 2 型糖尿病人群中的验证[J]. 第三军医大学学报,2021,43(12):1097-1102.
- [4] 姜红,葛均波. 心力衰竭流行病学特点[J/CD]. 中国医学

- 前沿杂志(电子版),2010,2(1):1-5.
- [5] RIEHLE C, ABEL E D. Insulin signaling and heart failure [J]. *Circ Res*, 2016, 118(7): 1151-1169.
 - [6] CHO N H, SHAW J E, KARURANGA S, et al. IDF Diabetes atlas: global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045 [J]. *Diab Res Clin Pract*, 2018, 138: 271-281.
 - [7] DUNLAY S M, GIVERTZ M M, AGUILAR D, et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a scientific statement from the American Heart Association and Heart Failure Society of America [J]. *J Card Fail*, 2019, 25(8): 584-619.
 - [8] ELLISON D H. SGLT2 inhibitors, hemodynamics, and kidney protection [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2021, 321(1): F47-F49.
 - [9] 毕双杰, 张启伦, 温文杰, 等. 达格列净对 2 型糖尿病小鼠的肾脏保护作用及其对血管内皮生长因子表达影响的研究 [J]. *中国糖尿病杂志*, 2021, 29(6): 463-468.
 - [10] KOHLMORGEN C, GERFER S, FELDMANN K, et al. Dapagliflozin reduces thrombin generation and platelet activation; implications for cardiovascular risk reduction in type 2 diabetes mellitus [J]. *Diabetologia*, 2021, 64(8): 1834-1849.
 - [11] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2017 年版) [J]. *中华糖尿病杂志*, 2018, 10(1): 4-67.
 - [12] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组, 中国医师学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.
 - [13] American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes; 2020 [J]. *Diabetes Care*, 2020, 43(Suppl 1): S1-S212.
 - [14] ARNOLD S V, BHATT D L, BARSNESS G W, et al. Clinical management of stable coronary artery disease in patients with type 2 diabetes mellitus: a scientific statement from the american heart association [J]. *Circulation*, 2020, 141(19): e779-e806.
 - [15] ZINMAN B, WANNER C, LACHIN J M, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and outcomes, and mortality in type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(22): 2117-2128.
 - [16] RAZ I, MOSENZON O, BONACA M P, et al. DECLARE-TIMI58: participants, baseline characteristics [J]. *Clin Trial Design*, 2018, 20(5): 1102-1110.
 - [17] 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: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcomes trials [J]. *Lancet*, 2019, 393(10166): 31-39.
 - [18] CHAO E C, HENRY R R. SGLT2 inhibition: a novel strategy for diabetes treatment [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2010, 9(7): 551-559.
 - [19] BOYLE L D, WILDING J P. Emerging sodium/glucose co-transporter 2 inhibitors for type 2 diabetes [J]. *Expert Opin Emerg Drugs*, 2013, 18(3): 375-391.
 - [20] NIELSEN R, MOLLER N, GORMSEN L C, et al. Cardiovascular effects of treatment with the ketone body 3-hydroxybutyrate in chronic heart failure patients [J]. *Circulation*, 2019, 139(18): 2085-2088.
 - [21] SANTOS-GALLEGO C, IBANEZ J, SAN A R, et al. Empagliflozin induces a myocardial metabolic shift from glucose consumption to ketone metabolism that mitigates adverse cardiac remodeling and improves myocardial contractility [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71(11): A674.
 - [22] UTHMAN L, BAARTSCHEER A, BLEIJLEVEN B, et al. Class effects of SGLT2 inhibition of Na⁺/H⁺ exchanger, lowering of cytosolic Na⁺ H⁺ exchanger and vasodilation [J]. *Diabetologia*, 2018, 61(3): 722-726.
 - [23] HERNÁNDEZ-RESÉNDIZ S, BUELNA-CHONTAL M, CORREA F, et al. Targeting mitochondria for cardiac protection [J]. *Curr Drug Targets*, 2013, 14(5): 586-600.
 - [24] YE Y, BAJAJ M, YANG H C, 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.
 - [25] MANCINI S J, BOYD D, KATWAN O J, et al. Canagliflozin inhibits interleukin-1 β -stimulated cytokine and chemokine secretion in vascular endothelial cells by AMP-activated protein kinase dependent and independent mechanisms [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 5276.
 - [26] OTT C, JUMAR A, STRIEPE K, et al. A randomised study of the impact of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin on microvascular and macrovascular circulation [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2017, 16(1): 26.
 - [27] OOI H, CHUNG W, BIOLO A, et al. Arterial stiffness and vascular load in heart failure [J]. *Congest Heart Fail*, 2008, 14(1): 31-36.
 - [28] 马明, 谢华宁, 张军茹. 达格列净治疗 2 型糖尿病合并慢性心力衰竭临床疗效观察 [J]. *陕西医学杂志*, 2021, 50(1): 93-95.
 - [29] VERMA S, RAWAT S, HO K L, et al. Empagliflozin increases cardiac energy production in diabetes: novel translational insights into the heart failure benefits of SGLT2 inhibitors [J]. *JACC Basic Transl Sci*, 2018, 3(5): 575-587.