

糖尿病相关研究专题

达格列净对老年射血分数保留型心力衰竭合并
2型糖尿病患者炎症细胞因子及心功能的影响苏建培¹, 王永丽¹, 王志敏¹, 武琪¹, 顾俊², 李瑾¹, 梁碧娟³

(云南省昆明市第二人民医院, 1. 老年一科, 2. 老年危重症科, 3. 老年五科, 云南昆明, 650204)

摘要: 目的 探讨达格列净对老年射血分数保留型心力衰竭(HFpEF)合并2型糖尿病患者炎症细胞因子、血糖控制情况及心功能的影响。**方法** 选取80例老年HFpEF合并2型糖尿病患者,随机分为对照组($n=40$)和研究组($n=40$)。对照组接受降糖及抗心力衰竭标准治疗,研究组接受降糖及抗心力衰竭标准治疗和达格列净治疗,2组均治疗6个月。比较2组患者炎症因子水平、血糖控制情况、心肌标志物水平、运动耐力[6 min 步行距离(6MWD)]、心脏超声相关指标及药物不良反应发生情况。**结果** 治疗6个月后,研究组的血清白细胞介素-6(IL-6)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)、肿瘤坏死因子(TNF)- α 低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);研究组的糖化血红蛋白(HbA1c)、空腹血糖(FPG)、氨基末端B型脑钠肽前体(NT-proBNP)、超敏肌钙蛋白(hs-TNT)低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);研究组的6MWD、左室射血分数(LVEF)大于对照组,左室舒张末期内径(LVEDD)及右房和右室内径、左房和左室内径、右室室壁厚度、肺动脉压力水平小于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。2组不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 采用达格列净治疗老年HFpEF合并2型糖尿病患者,可有效控制其血糖水平,减轻炎症反应,提升运动耐力,改善患者心功能,且不会增加药物不良反应。

关键词: 射血分数保留型心力衰竭; 2型糖尿病; 达格列净; 炎症因子; 血糖; 心功能

中图分类号: R 541; R 587.1; R 446 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-2353(2024)07-085-05 **DOI:** 10.7619/jcmp.20233206

Effects of dapagliflozin on inflammatory cytokines and
cardiac function in elderly patients with preserved
ejection fraction heart failure complicated with
type 2 diabetes mellitusSU Jianpei¹, WANG Yongli¹, WANG Zhimin¹, WU Qi¹,
GU Jun², LI Jin¹, LIANG Bijuan³(1. the First Department of Geriatrics, 2. Department of Geriatric Critical Care Medicine,
3. the Fifth Department of Geriatrics, Kunming Second People's Hospital in Yunnan
Province, Kunming, Yunnan, 650204)

Abstract: **Objective** To investigate the effects of dapagliflozin on inflammatory cytokines, blood glucose control and cardiac function in elderly with preserved ejection fraction heart failure (HFpEF) combined with type 2 diabetes. **Methods** A total of 80 elderly HFpEF patients with type 2 diabetes mellitus were randomly divided into control group (40 cases) and study group (40 cases). The control group received hypoglycemic and anti-heart failure standard therapy, and the study group received hypoglycemic and anti-heart failure standard therapy and dapagliflozin therapy. Both groups were treated for 6 months. The levels of inflammatory factors, blood glucose control, myocardial markers, exercise endurance [6 min walking distance (6MWD)], cardiac ultrasound related indexes and adverse drug reactions were compared between the two groups. **Results** After 6 months of treatment, serum interleukin-6 (IL-6), hypersensitive C-reactive protein (hs-CRP) and tumor necrosis factor (TNF)- α in the study group were significantly lower than those in the control group ($P<0.05$);

the glycated hemoglobin (HbA1c), fasting blood glucose (FPG), amino terminal B-type brain natriuretic peptide precursor (NT-proBNP) and hypersensitive troponin (hs-TNT) of the study group were significantly lower than those of the control group ($P < 0.05$); the 6MWD and left ventricular ejection fraction (LVEF) of the study group were higher than those of the control group, and the left ventricular end-diastolic diameter (LVEDD), right atrial and right ventricular diameter, left atrial and left ventricular diameter, right ventricular wall thickness and pulmonary artery pressure of the study group were significantly lower than those of the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$).

Conclusion The use of dapagliflozin in the treatment of elderly HFpEF patients complicated with type 2 diabetes can effectively control their blood sugar level, reduce inflammation, improve exercise endurance, and improve patients' heart function without increasing adverse drug reactions.

Key words: heart failure preserved ejection fraction; type 2 diabetes mellitus; dapagliflozin; inflammatory factors; blood glucose; cardiac function

2 型糖尿病患者长期处于高血糖环境下,机体会释放炎症因子,降低其抗氧化能力,易引起血管功能障碍及冠状动脉病变,使心脏发生结构变化或者功能障碍,进而引发心力衰竭。射血分数保留型心力衰竭(HFpEF)是临床常见心力衰竭类型^[1]。老年 HFpEF 合并 2 型糖尿病具有心力衰竭症状重、再住院率高、并发症发生率高和病死率高等特点^[2]。研究^[3]显示,慢性低度炎症是 HFpEF 合并 2 型糖尿病的重要病理特征,也是加快动脉粥样硬化与心力衰竭进程的重要因素。研究^[4]表明,钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂(SGLT2i)能发挥抑制低度炎症反应及改善脂肪组织功能的作用,可抑制动脉斑块炎性细胞浸润。达格列净是新型的 SGLT2i,但目前用于治疗老年

HFpEF 合并 2 型糖尿病的相关报道不多。基于此,本研究分析达格列净对 HFpEF 合并 2 型糖尿病老年患者的炎症细胞因子水平、血糖控制情况及心功能的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2021 年 1 月—2023 年 6 月住院于老年医学部的 80 例老年 HFpEF 合并 2 型糖尿病患者为研究对象,随机分为对照组 40 例和研究组 40 例。2 组一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。本研究经医院伦理委员会审核批准(编号 202104002)。

表 1 2 组基线资料比较($\bar{x} \pm s$)[n (%)]

基线资料	分类	对照组($n = 40$)	研究组($n = 40$)	t/χ^2	P
年龄/岁		65.24 $\pm$ 3.26	65.08 $\pm$ 3.41	0.215	0.831
2 型糖尿病病程/年		5.26 $\pm$ 1.52	5.24 $\pm$ 1.59	0.058	0.954
性别	男	22(55.00)	20(50.00)	0.201	0.654
	女	18(45.00)	20(50.00)		
心功能分级	Ⅱ级	20(50.00)	18(45.00)	0.204	0.903
	Ⅲ级	12(30.00)	13(32.50)		
	Ⅳ级	8(20.00)	9(22.50)		
体质量指数/(kg/m ²)		24.09 $\pm$ 0.52	24.06 $\pm$ 0.53	0.256	0.799
入院时收缩压/mmHg		130.56 $\pm$ 10.26	131.57 $\pm$ 10.27	0.440	0.661
入院时舒张压/mmHg		95.20 $\pm$ 5.25	95.22 $\pm$ 5.23	0.017	0.986

诊断标准: 2 型糖尿病符合《中国 2 型糖尿病防治指南》^[5]中诊断标准; HFpEF 符合《中国心力衰竭诊断和治疗指南》^[6]中诊断标准; 氨基末端 B 型脑钠肽前体(NT-proBNP) >900 pg/mL, 左室射血分数(LVEF) $\geq 50\%$, 并至少满足以下 1 条: 左心室肥厚、左心房扩大和(或)心脏舒张功能异常。

纳入标准: ① 认知功能、沟通能力与视听觉正常者; ② 自愿签署知情同意书者; ③ 生命体征平稳者; ④ 肝肾功能正常者; ⑤ 免疫功能、内分泌功能正常者。排除标准: ① 对本研究用药过敏者; ② 长期应用糖皮质激素和(或)免疫抑制剂等药物者; ③ 中途退出或失访者; ④ 合并肿瘤、血液系统

疾病者；⑤ 合并严重瓣膜病、缩窄性心包炎及其他心包疾病、肥厚型心肌病、限制性心肌病者；⑥ 其他非心源性因素引起的心力衰竭者；⑦ 近期（8 周内）出现心肌梗死、脑卒中、大出血事件者。

1.2 方法

1.2.1 对照组：根据患者实际情况开展利尿、降压、抗血小板聚集等基础治疗。口服二甲双胍（山东齐都药业有限公司，国药准字 H20050374），0.5 g/次，2 次/d；口服沙库巴曲缬沙（Novartis Pharma Stein AG，国药准字 H20170362），起始 50 mg/次，2 次/d，根据个体化原则且在确保患者能够对沙库巴曲缬沙坦耐受的情况下，2~4 周可以将每次服用剂量调整为 100 mg/次，且收缩压 > 110 mmHg（1 mmHg = 0.133 322 kPa）。

1.2.2 研究组：在对照组基础上口服达格列净（阿斯利康制药有限公司，国药准字 HJ20170118），初始剂量为 5 mg，1 次/d。进一步加强控制患者血糖，在确保患者能够对达格列净耐受的情况下，可以将每次服用剂量调整为 10 mg/次。2 组均连续治疗 6 个月。

1.3 观察指标

① 炎症因子。采集患者治疗前、治疗 6 个月后空腹 3 mL 静脉血，离心取血清，通过化学发光免疫法[试剂盒购自贝克曼库尔特（美国）股份有限公司]测定超敏 C 反应蛋白（hs-CRP）、肿瘤坏死因子（TNF）-α、白细胞介素-6（IL-6）水平。② 血糖控制情况。分别采集治疗前、治疗 6 个月后患者晨起空腹静脉血 3 mL，离心取上层血清，测定糖化血红蛋白（HbA1c）、空腹血糖（FPG）水平。③ 心肌标志物。采集患者治疗前、治疗 6 个月后空腹 3 mL 静脉血，离心取血清，以干式免疫荧光法（试剂盒购自郑州安图生物工程股份有限公司）测定 NT-proBNP、超敏肌钙蛋白（hs-TNT）水平。④ 运动耐力。由同一医师测量患者入院时

及治疗 6 个月后复诊时的 6 min 步行距离（6MWD），以评估运动耐力。⑤ 心脏超声相关指标。分别于治疗前、治疗 6 个月后，选用美国惠普公司 5000 型号彩色多普勒超声诊断仪测定主要心功能指标，包括 LVEF、左室舒张末期内径（LVEDD）及右房和右室内径、左房和左室内径、右室室壁厚度、肺动脉压力。⑥ 不良反应。记录血管性水肿、高钾血症、肾损伤、低血压等不良反应发生情况。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 22.0 软件处理数据，计量资料以（ $\bar{x} \pm s$ ）表示，行 t 检验；计数资料以 [$n(\%)$] 表示，行 χ^2 检验， $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 炎症因子水平

治疗前，2 组血清 IL-6、hs-CRP、TNF-α 水平比较，差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ）；治疗 6 个月后，研究组血清 IL-6、hs-CRP、TNF-α 水平低于对照组，差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ）。见表 2。

表 2 2 组炎症因子水平比较（ $\bar{x} \pm s$ ）

炎症因子	时点	对照组（ $n = 40$ ）	研究组（ $n = 40$ ）
IL-6/（pg/mL）	治疗前	55.02 ± 5.32	55.32 ± 4.28
	治疗 6 个月后	21.32 ± 6.52	10.65 ± 4.65*
hs-CRP/（mg/L）	治疗前	10.16 ± 1.32	10.19 ± 1.35
	治疗 6 个月后	8.32 ± 1.25	3.65 ± 1.18*
TNF-α/（pg/mL）	治疗前	63.25 ± 10.25	62.38 ± 9.95
	治疗 6 个月后	49.84 ± 8.85	34.26 ± 6.84*

IL-6：白细胞介素-6；hs-CRP：超敏 C 反应蛋白；
TNF-α：肿瘤坏死因子-α。与对照组比较，* $P < 0.05$ 。

2.2 血糖控制情况

治疗前，2 组血清 FPG、HbA1c 水平比较，差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ）；治疗 6 个月后，研究组 HbA1c、FPG 水平低于对照组，差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ）。见表 3。

表 3 2 组血糖水平比较（ $\bar{x} \pm s$ ）

组别	n	FPG/（mmol/L）		HbA1c/%	
		治疗前	治疗 6 个月后	治疗前	治疗 6 个月后
对照组	40	8.62 ± 0.24	6.52 ± 0.13	9.28 ± 0.23	7.21 ± 0.22
研究组	40	8.60 ± 0.25	5.81 ± 0.14*	9.26 ± 0.25	6.81 ± 0.20*

FPG：空腹血糖；HbA1c：糖化血红蛋白。与对照组比较，* $P < 0.05$ 。

2.3 心肌标志物水平

治疗前，2 组血清 NT-proBNP、hs-TNT 水平比较，差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ）；治疗 6 个月后，研究组血清 NT-proBNP、hs-TNT 水平低于对

照组，差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ）。见表 4。

2.4 运动耐力

治疗前，2 组 6MWD 比较，差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ）；治疗 6 个月后，研究组 6MWD 大

于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 5。

2.5 心脏超声相关指标

治疗前,2 组 LVEDD、LVEF 及右房和右室内径、左房和左室内径、右室室壁厚度、肺动脉压力比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗 6 个月后,研究组 LVEDD 及右房和右室内径、左房和左

室内径、右室室壁厚度、肺动脉压力小于对照组,LVEF 高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 6。

2.6 不良反应发生率

2 组不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 7。

表 4 2 组心肌标志物水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	NT-proBNP/(pg/mL)		hs-TNT/(g/L)	
		治疗前	治疗 6 个月后	治疗前	治疗 6 个月后
对照组	40	990.37±30.42	422.05±20.75	1.36±0.67	0.76±0.15
研究组	40	994.52±25.65	304.37±15.15*	1.31±0.74	0.13±0.03*

NT-proBNP:氨基末端 B 型脑钠肽前体;hs-TNT:超敏肌钙蛋白。与对照组比较,* $P<0.05$ 。

表 5 2 组运动耐力(6MWD)比较($\bar{x}\pm s$) m

组别	n	治疗前	治疗 6 个月后
对照组	40	313.73±10.38	339.31±10.69
研究组	40	310.72±10.45	431.14±10.55*

与对照组比较,* $P<0.05$ 。

表 6 2 组心脏超声相关指标比较($\bar{x}\pm s$)

指标	时点	对照组 (n=40)	研究组 (n=40)
LVEDD/mm	治疗前	55.37±3.42	55.52±3.65
	治疗 6 个月后	50.05±3.75	45.37±3.15*
LVEF/%	治疗前	54.16±2.67	54.32±2.74
	治疗 6 个月后	58.76±2.05	62.13±2.24*
右房内径/mm	治疗前	40.63±1.21	40.64±1.23
	治疗 6 个月后	35.42±1.13	30.21±1.09*
右室内径/mm	治疗前	28.22±1.72	28.25±1.74
	治疗 6 个月后	24.02±1.58	20.04±1.57*
左房内径/mm	治疗前	45.22±1.25	45.20±1.22
	治疗 6 个月后	40.25±1.20	35.21±1.07*
左室内径/mm	治疗前	60.18±1.24	60.20±1.22
	治疗 6 个月后	52.15±1.20	46.22±1.19*
右室室壁厚度/mm	治疗前	11.42±1.42	11.22±1.38
	治疗 6 个月后	10.81±0.65	8.83±0.43*
肺动脉压力/mmHg	治疗前	32.25±1.28	32.22±1.30
	治疗 6 个月后	30.15±1.25	28.57±1.22*

LVEDD:左室舒张末期内径;LVEF:左心室射血分数。

与对照组比较,* $P<0.05$ 。

表 7 2 组不良反应发生率比较[n(%)]

组别	n	血管性水肿	高钾血症	肾损伤	低血压	合计
对照组	40	0	1(2.50)	0	0	1(2.50)
研究组	40	1(2.50)	1(2.50)	1(2.50)	0	3(7.50)

3 讨论

老年 HFpEF 合并 2 型糖尿病患者耐受力较差,临床症状更重,5 年生存率较低,临床治疗以改善患者临床症状和生理功能为目标^[7]。目前,临床治疗老年 HFpEF 合并 2 型糖尿病患者多应用

降糖药物(二甲双胍)及抗心力衰竭药物(沙库巴曲缬沙坦)治疗。其中二甲双胍能抑制肝糖原输出,改善外周组织对胰岛素的敏感性,充分增加其对葡萄糖的摄取和利用,以降低血糖。沙库巴曲缬沙坦可通过选择性阻断血管紧张素Ⅱ的 1 型受体(AT1),还可抑制血管紧张素Ⅱ依赖性醛固酮释放来延缓心力衰竭进程。但在临床治疗实践中,部分老年 HFpEF 合并 2 型糖尿病患者用药后达不到理想的抗心力衰竭效果,临床应用有一定局限性。

2 型糖尿病高血糖状态下会导致体内慢性炎症反应,会不断损害冠状动脉内皮细胞功能,从而产生一系列连续的心肌结构变化,可刺激 HFpEF 病情进展,降低临床治疗效果^[8-9]。也有研究^[10]指出,在 HFpEF 患者心内膜心肌组织的活检中发现,心肌胶原与炎症细胞数量呈正相关,提示心肌炎性改变直接影响着心肌细胞的重塑,参与 HFpEF 发生发展进程。体外实验^[11-12]表明,炎性细胞因子 TNF-α 可通过与肾素-血管紧张素-醛固酮系统发生作用,诱发心脏发生结构变化或者功能障碍;炎性细胞因子 IL-6 可刺激心肌细胞蛋白质及心房利钠肽合成,显著加快心肌纤维化,加快心力衰竭进展;利用阻断性受体抑制炎性因子 hs-CRP 活性,可以防止心肌纤维化及间质增生,阻止心肌重构进程。因此,采取有效方式来控制血糖水平及抑制机体慢性炎症反应,或可提升临床治疗效果。达格列净作为 SGLT2i 类药物逐渐被用于治疗 HFpEF 合并 2 型糖尿病,其被证实可有效提升治疗效果。本研究结果显示,研究组治疗后血清 FPG、HbA1C、IL-6、hs-CRP、TNF-α 水平显著低于对照组,证实使用达格列净治疗老年 HFpEF 合并 2 型糖尿病患者,可有效控制其血糖

水平,减轻炎症反应。分析原因为:①达格列净为SGLT2i,能够阻滞钠-葡萄糖共转运蛋白2(SGLT-2),进而削弱肾脏重吸收葡萄糖的能力,加速尿糖排泄,延缓消化过程中葡萄糖的生成及吸收,进而达到降低血糖水平的治疗效果^[13]。②达格列净给药后,可直接下调促IL-6、hs-CRP等炎性介质表达,也可通过调节肾素-血管紧张素系统(RAS)活性、组织血流动力学以及减轻机体氧化应激反应来减轻炎症反应^[14]。因而,联合应用达格列净可有效控制HFpEF合并2型糖尿病老年患者血糖水平,以及抑制机体慢性炎症反应。

研究^[15]显示,2型糖尿病合并HFpEF伴随不同程度的心肌受损及心功能障碍,而采用达格列净治疗可有效减轻患者心肌受损情况,可改善其心功能指标。本研究结果显示,研究组治疗后血清NT-proBNP、hs-TNT水平及LVEDD及右房和右室内径、左房和左室内径、右室室壁厚度、肺动脉压力显著小于对照组,LVEF水平显著高于对照组,可见达格列净可改善老年HFpEF合并2型糖尿病患者的的心功能,减轻心肌受损。推测原因为:①达格列净可通过控制血糖水平及抑制炎症反应,防止心肌纤维化及间质增生,阻止心肌重构,可帮助减轻心肌损伤程度,改善心功能^[16]。②达格列净能通过增加红细胞生成素水平,促使网织红细胞计数、血细胞比容、血红蛋白水平增高,可有效改善心肌细胞的血氧供应及缺血状态,抑制心肌纤维化和心肌细胞凋亡,从而发挥心脏保护作用,进而帮助降低心肌损伤标志物水平及促进心功能的恢复^[17-18]。③此外,达格列净也能够发挥其渗透性利尿作用来维持机体水、钠平衡,抑制RAS过度激活,以延缓动脉粥样硬化进展,减少血容量,降低心肌耗氧量,进而降低NT-proBNP、hs-TNT水平,改善心功能^[19-20]。

本研究结果显示,研究组治疗后6MWD显著大于对照组,证实使用达格列净治疗老年HFpEF合并2型糖尿病患者,可有效提升其运动耐受力。分析原因为:达格列净可对心肌细胞中葡萄糖供应产生限制,以保持心肌代谢稳态;也能将心肌细胞利用的能量转变为可以提供更多能量值的酮体,以增强心肌代谢及活动能力,有利于更好地提升患者的运动耐力。本研究显示,2组不良反应发生率比较差异不显著,表明使用达格列净治疗HFpEF合并2型糖尿病,不会增加药物不良反应,可保证用药安全性。但本研究具有一定局限性:

本研究纳入人群较少,随访时间较短,观察指标相对简单,且未能观察到心血管事件、全因死亡等一级终点事件,达格列净治疗老年HFpEF合并2型糖尿病患者的长期药效仍需要开展大规模、多中心的对照研究进一步探讨。

综上所述,采用达格列净治疗老年HFpEF合并2型糖尿病患者的效果较好,可有效控制其血糖水平,减轻炎症反应,提升运动耐力,改善患者心功能,且用药安全性较高。

参考文献

- [1] SANUSI I, SARNOWSKI A, RUSSELL-JONES D, *et al.* A potential diagnostic problem on the ICU: Euglycaemic diabetic Ketoacidosis associated with SGLT2 inhibition [J]. J Crit Care, 2020, 57: 19-22.
- [2] HITZEROTH J, MPE M, KLUG E, *et al.* 2020 Heart Failure Society of South Africa perspective on the 2016 European Society of Cardiology Chronic Heart Failure Guidelines [J]. Suid Afrikaanse Tydskrif Vir Geneeskunde, 2020, 110 (8b): 13057.
- [3] MARTINEZ F A, SERENELLI M, NICOLAU J C, *et al.* Efficacy and safety of dapagliflozin in heart failure with reduced ejection fraction according to age: insights from DAPA-HF [J]. Circulation, 2020, 141 (2): 100-111.
- [4] 刘姗姗, 罗力亚, 赵璨. 达格列净对老年2型糖尿病合并射血分数保留型心力衰竭患者的治疗效果及对心功能的影响 [J]. 中国医药, 2022, 17 (4): 539-543.
- [5] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南 (2020年版) [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2021, 37 (4): 311-398.
- [6] 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.
- [7] TOMASONI D, ADAMO M, ANKER M S, *et al.* Heart failure in the last year: progress and perspective [J]. ESC Heart Fail, 2020, 7 (6): 3505-3530.
- [8] FRANSSEN C, CHEN S, UNGER A, *et al.* Myocardial microvascular inflammatory endothelial activation in heart failure with preserved ejection fraction [J]. JACC Heart Fail, 2016, 4 (4): 312-324.
- [9] TAHARA A, KUROSAKI E, YOKONO M, *et al.* Effects of sodium-glucose cotransporter 2 selective inhibitor ipragliflozin on hyperglycaemia, oxidative stress, inflammation and liver injury in streptozotocin-induced type 1 diabetic rats [J]. J Pharm Pharmacol, 2014, 66 (7): 975-987.
- [10] OJIMA A, MATSUI T, NISHINO Y, *et al.* Empagliflozin, an inhibitor of sodium-glucose cotransporter 2 exerts anti-inflammatory and antifibrotic effects on experimental diabetic nephropathy partly by suppressing AGEs-receptor axis [J]. Horm Metab, 2015, 47 (9): 686-692.

(下转第95面)

- tients with chronic kidney disease with and without type 2 diabetes; a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2021, 9(11): 743–754.
- [13] JONGS N, GREENE T, CHERTOW G M, *et al.* Effect of dapagliflozin on urinary albumin excretion in patients with chronic kidney disease with and without type 2 diabetes; a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2021, 9(11): 755–766.
- [14] CORNELL S. A review of GLP-1 receptor agonists in type 2 diabetes; a focus on the mechanism of action of once-weekly agents[J]. *J Clin Pharm Ther*, 2020, 45(Suppl 1): 17–27.
- [15] NAUCK M A, QUAIST D R, WEFERS J, *et al.* GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes- state-of-the-art[J]. *Mol Metab*, 2021, 46: 101102.
- [16] 闫坤, 原丽敏, 张培育, 等. PPAR α 激动剂联合 GLP-1 RAs 对 2 型糖尿病患者 Omentin-1、Asprosin 水平的影响[J]. *广东医学*, 2022, 43(1): 90–93.
- [17] 赵传志, 陈凤玲. 德谷胰岛素联合 GLP-1 RAs 对 2 型糖尿病患者 Omentin-1、VaspinRBP4 水平的影响[J]. *河北医药*, 2022, 44(5): 704–707.
- [18] 郭晓静, 冯晓荣, 苏佩合. 利拉鲁肽联合甘精胰岛素治疗新诊断 2 型糖尿病的疗效分析[J]. *实用临床医药杂志*, 2018, 22(23): 43–46.
- [19] GILBERT M P, PRATLEY R E. GLP-1 analogs and DPP-4 inhibitors in type 2 diabetes therapy: review of head-to-head clinical trials[J]. *Front Endocrinol*, 2020, 11: 178.
- [20] YAMADA T, WAKABAYASHI M, BHALLA A, *et al.* Cardiovascular and renal outcomes with SGLT-2 inhibitors versus GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease: a systematic review and network meta-analysis[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2021, 20(1): 14.
- [21] TRUJILLO J. Safety and tolerability of once-weekly GLP-1 receptor agonists in type 2 diabetes[J]. *J Clin Pharm Ther*, 2020, 45(Suppl 1): 43–60.
- [22] CHUBB B, GUPTA P, GUPTA J, *et al.* Once-daily oral semaglutide versus injectable GLP-1 RAs in people with type 2 diabetes inadequately controlled on basal insulin: systematic review and network meta-analysis[J]. *Diabetes Ther*, 2021, 12(5): 1325–1339.
- [23] ZHOU J Y, POUDEL A, WELCHKO R, *et al.* Liraglutide improves insulin sensitivity in high fat diet induced diabetic mice through multiple pathways[J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 861: 172594.
- [24] 马刚, 孙家忠. GLP-1 RAs 联合恩格列净对 2 型糖尿病患者的治疗效果及对胰岛素抵抗的影响[J]. *实用医学杂志*, 2020, 36(18): 2500–2504.
- (本文编辑: 梁琥 钱锋; 校对: 周娟)
-
- (上接第 89 面)
- [11] CHANDRASEKAR B, MUMMIDI S, CLAYCOMB W C, *et al.* Interleukin-18 is a pro-hypertrophic cytokine that acts through a phosphatidylinositol 3-kinase-phosphoinositide-dependent kinase-1-Akt-GATA4 signaling pathway in cardiomyocytes[J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(6): 4553–4567.
- [12] 李莉娟, 胡瑞玲. 左西孟旦对急性心衰患者心功能及炎症介质的影响[J]. *实用中西医结合临床*, 2021, 21(4): 17–18, 57.
- [13] MÜLLER-WIELAND D, KELLERER M, CYPRIK K, *et al.* Efficacy and safety of dapagliflozin or dapagliflozin plus saxagliptin versus glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2018, 20(11): 2598–2607.
- [14] HAN J H, OH T J, LEE G, *et al.* The beneficial effects of empagliflozin, an SGLT2 inhibitor, on atherosclerosis in ApoE $^{-/-}$ mice fed a western diet[J]. *Diabetologia*, 2017, 60(2): 364–376.
- [15] 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.
- [16] SOGA F, TANAKA H, TATSUMI K, *et al.* Impact of dapagliflozin on the left ventricular diastolic function in diabetic patients with heart failure complicating cardiovascular risk factors[J]. *Intern Med*, 2021, 60(15): 2367–2374.
- [17] 张奇, 翁志远, 苏大宇. 达格列净对射血分数保留心力衰竭合并 2 型糖尿病患者心功能及炎症因子的影响[J]. *河南医学研究*, 2023, 32(12): 2226–2229.
- [18] GRUBIC ROTKVIC P, CIGROVSKI BERKOVIC M, BULJ N, *et al.* Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors' mechanisms of action in heart failure[J]. *World J Diabetes*, 2020, 11(7): 269–279.
- [19] MCMURRAY J J V, DEMETS D L, INZUCCHI S E, *et al.* A trial to evaluate the effect of the sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor dapagliflozin on morbidity and mortality in patients with heart failure and reduced left ventricular ejection fraction (DAPA-HF)[J]. *Eur J Heart Fail*, 2019, 21(5): 665–675.
- [20] GREENE S J, VADUGANATHAN M, KHAN M S, *et al.* Prevalent and incident heart failure in cardiovascular outcome trials of patients with type 2 diabetes[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71(12): 1379–1390.
- (本文编辑: 周娟 钱锋; 校对: 梁琥)