

达格列净治疗心力衰竭疗效和安全性的 Meta 分析

王喆¹ 魏芳¹ 陈海燕¹ 姜埃利¹

[摘要] 目的:达格列净属于钠-葡萄糖协同转运蛋白 2(SGLT-2)抑制剂。本研究评价达格列净治疗心力衰竭的疗效和安全性。方法:根据协同检索策略,检索 Medline、Embase、中文万方数据库、CNKI、Cochrane 图书馆临床对照试验资料库。仅纳入所有关于达格列净治疗心力衰竭的随机对照试验(RCT)。由 2 名评价员独立对纳入的文献进行质量评价和数据提取。采用风险比(hazard ratio,HR)和相对危险度(relative risk,RR)及其 95%置信区间(CI)评价达格列净治疗心力衰竭的疗效和安全性。采用 Stata 11.0 软件进行 Meta 分析。结果:纳入 5 项随机对照试验,共计 5998 例患者。Meta 分析结果显示达格列净联合常规治疗与安慰剂联合常规治疗比较,有效降低心血管死亡/心力衰竭住院复合终点事件($HR=0.73, 95\%CI 0.64\sim0.83, P<0.001$),降低心血管死亡风险($RR=0.80, 95\%CI 0.68\sim0.93, P=0.005$),降低心力衰竭住院风险($HR=0.68, 95\%CI 0.58\sim0.80, P<0.001$),降低全因死亡风险($RR=0.80, 95\%CI 0.70\sim0.92, P=0.002$)。达格列净不增加严重低血糖、容量不足、肾脏不良事件和截肢等风险。结论:达格列净可以降低心力衰竭患者的死亡和心力衰竭住院风险。

[关键词] 达格列净;心力衰竭;随机对照试验;Meta 分析

DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2021.09.015

[中图分类号] R541.6 [文献标志码] A

Efficacy and safety of dapagliflozin for heart failure: a Meta-analysis

WANG Zhe WEI Fang CHEN Haiyan JIANG Aili

(Department of Kidney Disease and Blood Purification, the Second Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin, 300211, China)

Corresponding author: JIANG Aili, E-mail: aili_j@hotmail.com

Abstract Objective: Dapagliflozin is an inhibitor of sodium-dependent glucose transporters 2. This meta-analysis aimed to evaluate efficacy and safety of dapagliflozin for heart failure. **Methods:** According to the collaborative search strategy, MEDLINE, Embase, Chinese Wanfang database, CNKI, the clinical control test database of Cochrane Library and were searched. Only randomized controlled trials(RCT) were included in this research. Quality assessment and data extraction were conducted by two independent investigators. The hazard ratio(HR) and relative risk(RR) with 95% confidence intervals(CI) were used to assess efficacy and safety of dapagliflozin for heart failure. Meta-analysis was conducted by Stata 11.0. **Results:** The 5 RCTs were included in the meta-analysis involving 5998 patients. Compared with placebo combined with standard therapy, dapagliflozin combined with standard therapy was associated with a lower risk of cardiovascular mortality/hospitalization for heart failure composite events($HR=0.73, 95\%CI 0.64\sim0.83, P<0.001$), cardiovascular mortality($RR=0.80, 95\%CI 0.68\sim0.93, P=0.005$), hospitalization for heart failure($HR=0.68, 95\%CI 0.58\sim0.80, P<0.001$), and all-cause mortality($RR=0.80, 95\%CI 0.70\sim0.92, P=0.002$). Dapagliflozin didn't increase the risk of major hypoglycemia, volume depletion, renal adverse event and amputation. **Conclusion:** Dapagliflozin could lower the risk of mortality and hospitalization for heart failure effectively.

Key words dapagliflozin; heart failure; randomized controlled trial; meta-analysis

心力衰竭是临床常见疾病,全球范围内 1%~2% 成人患有心力衰竭,影响患者生活质量,增加住院和死亡风险^[1],并增加医疗支出^[2]。尽管目前中国心力衰竭指南推荐肾素-血管紧张素-醛固酮系统阻断剂、 β 受体阻滞剂、血管紧张素受体-脑啡肽酶抑制剂等药物治疗射血分数(EF)减低的心力衰竭患者,降低心力衰竭恶化以及死亡风险^[3],但是这些治疗方式具有潜在的不良反应,包括低血压、肾

功能障碍和电解质紊乱等^[4]。因此,需要新的治疗方法改善心力衰竭患者的症状,降低死亡、再入院率、心功能急性失代偿等风险,从而改善患者预后。达格列净是一种新型降糖药,是钠-葡萄糖协同转运蛋白 2(sodium-dependent glucose transporters 2, SGLT2)抑制剂,通过抑制尿糖吸收,增加尿糖排泄,降低血糖^[5]。除降糖之外,达格列净可以产生葡萄糖介导的渗透性利尿作用,具有降低体重和血压的作用^[6]。对于 2 型糖尿病人群,达格列净可以减少心血管事件,包括心血管死亡、心力衰竭、心肌梗死等^[7]。近期一项大型随机对照研究显示^[8],对

¹天津医科大学第二医院肾脏病血液净化科(天津,300211)
通信作者:姜埃利,Email:aali_j@hotmail.com

于射血分数减低的心力衰竭患者,无论是否合并糖尿病,达格列净均能改善心功能恶化和心血管死亡风险,不增加容量不足、急性肾衰竭、严重低血糖等风险,是一种具有前景的心力衰竭治疗药物。本文通过系统综述评价达格列净对心力衰竭患者预后及安全性的影响,为心力衰竭治疗的新方法提供循证医学依据。

1 资料与方法

1.1 检索策略

计算机检索 MEDLINE(1966 年—2020 年 9 月)、Embase(1974 年—2013 年 9 月)、中文万方数据库(1996 年—2020 年 9 月)、CNKI(1979 年—2020 年 9 月)、Cochrane 图书馆临床对照试验资料库。中文检索词:达格列净、心力衰竭。英文检索词:dapagliflozin, heart failure, cardiac failure, heart decompensation, (decompensation, heart), (heart failure, right-sided), (heart failure, right sided), right-sided heart failure, right sided heart failure, myocardial failure, congestive heart failure, (heart failure, congestive), (heart failure, left-sided), (heart failure, left sided), left-sided heart failure, left sided heart failure。随机对照研究的检索程序:(randomized controlled trial [pt]) OR (controlled clinical trial [pt]) OR randomized [tiab] OR randomly [tiab]。通过查到文献的参考文献进行回溯性检索和引文检索作为补充。根据 PICO 原则确定检索策略:①目标人群:心力衰竭患者。②干预:达格列净治疗。③对照:达格列净治疗和安慰剂治疗比较。④结局:达格列净治疗对患者预后及安全性的影响。

1.2 纳入标准

研究类型:中英文随机对照试验(RCT)。研究对象:心力衰竭患者。采用美国纽约心脏病学会(NYHA)标准进行心功能分级,分为 I~IV 级^[9]。I 级:体力活动不受限,日常体力活动不引起心力衰竭症状;II 级:体力活动轻微受限,休息时无症状,日常体力活动产生心力衰竭症状;III 级:体力活动明显受限,休息时无症状,低于日常体力活动产生心力衰竭症状;IV 级:不能从事任何体力活动,或者休息时也产生心力衰竭症状。

干预措施:对照组采用心力衰竭常规治疗,包括利尿剂、肾素-血管紧张素-醛固酮系统抑制剂、醛固酮拮抗剂、 β 受体阻滞剂、沙库巴曲缬沙坦、洋地黄类药物等治疗,同时给予安慰剂,必要时植入心脏除颤器和心脏再同步化等治疗。达格列净组在心力衰竭常规治疗的基础上给予达格列净。

1.3 排除标准

非 RCT 研究;治疗组未使用达格列净;研究对象不是心力衰竭人群;研究结果不包含主要结局指

标;研究方案、述评等其他形式的文章。

1.4 疗效与安全性指标

主要疗效判定或结局指标:全因死亡率、心血管疾病病死率、心力衰竭住院率。本文定义的心血管死亡包括:猝死、急性心肌梗死、卒中、心力衰竭等原因导致的死亡。

生活质量指标:堪萨斯心肌病患者生活质量评分(Kansas city cardiomyopathy questionnaire, KCCQ)。KCCQ 包括症状频率、症状负担、症状稳定性、体力受限、社会功能受限、生活质量、自我效能等 7 个领域的评分,共 23 条,总分 0~100 分。0~24 分:非常差~差;25~29 分:差~一般;50~74 分:一般~好;75~100 分:好~非常好。KCCQ 总分(KCCQ-OS)包括症状频率、症状负担、症状稳定性、体力受限、社会功能受限和生活质量。KCCQ 临床总分(KCCQ-CS)包括症状频率、症状负担和体力受限^[10]。

主要安全性判定指标:严重低血糖、容量不足、截肢、糖尿病酮症酸中毒、肾脏不良事件、骨折。

1.5 文献质量评价

2 位研究者独立阅读所获文献题目和摘要,在排除明显不符合纳入标准的试验后,对可能符合纳入标准的试验阅读全文,以确定是否符合纳入标准。2 位研究者交叉核对纳入试验的结果,对有分歧而难以确定其是否纳入的试验,通过讨论或由第 3 位研究者决定其是否纳入。

依据 Juni 等^[11]和 Cochrane 评价手册对 RCT 的质量进行评估。包括 6 个方面:选择偏倚、实施偏倚、测量偏倚、随访偏倚、报告偏倚、其他偏倚。若纳入研究中失访人数超过 10%,要进一步分析失访的可能原因,并进行意向治疗(ITT)分析。对每个纳入研究,根据上述 6 个方面分别作出低偏倚风险、高偏倚风险、不清楚 3 种评价。根据研究质量分为 3 个等级:A 级:低度偏倚,即完全满足 4 个及以上条目的质量标准(低风险),发生偏倚的可能性较小;B 级:中度偏倚,完全满足 2 或 3 个条目的质量标准(低风险),有发生偏倚的中度可能性;C 级:高度偏倚,其中,1 个条目及以上标准完全不满足(高风险),或只有 1 个或没有条目的质量标准完全满足(低风险),有发生偏倚的高度可能性。

1.6 统计学处理

统计软件为 Stata11.0。终点事件和不良事件发生风险的比较采用风险比(HR)及其 95%CI、相对危险度(RR)及其 95%CI 表示。可以合并的定量资料进行 Meta 分析,其他资料进行定性分析。当各研究间有统计学同质性($P \geq 0.1, I^2 \leq 50\%$)时,采用固定效应模型进行 Meta 分析;如各研究间存在统计学异质性($P < 0.1, I^2 > 50\%$),分析其异质性来源,对可能导致异质性的因素进行亚组分

析,若 2 个研究组之间存在统计学异质性而无临床异质性或差异无统计学意义时,采用随机效应模型进行分析。敏感性分析通过每一轮剔除 1 篇文献,其他文献进行合并分析,评价研究结果是否一致。采用 Begg 检验、Egger 检验评价文献的发表偏倚。

2 结果

2.1 纳入文献情况及质量评价

根据检索词和 RCT 的检索程序共检索文献 67 篇,其中英文 60 篇,中文 7 篇。阅读题目和摘要排除综述 12 篇、述评 3 篇、非临床研究 22 篇。进一步阅读全文,最终纳入 5 篇文献。Kosiborod 等研究^[12]的目标人群来自于 McMurray 等研究^[8],研究终点事件不同,所以纳入该文献,但样本量不计入总数。文献筛选流程见图 1。纳入文献的一

般资料见表 1,所有文献纳入的糖尿病人群均为 2 型糖尿病患者。根据 Cochrane 评价手册对 RCT 的进行质量评价。5 篇文献质量均为 A 级。见表 2。

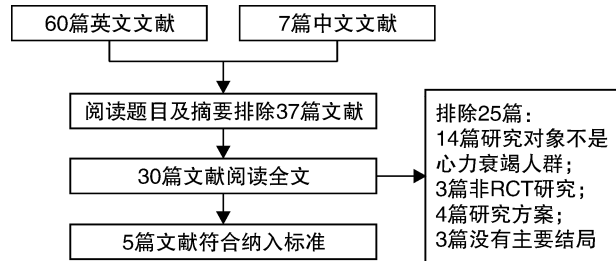


图 1 文献筛选流程图

Figure 1 Document screening flow chart

表 1 纳入文献的一般资料

Table 1 General data

文献	例数	年龄/岁	2 型糖尿病/%	达格列净剂量	中位随访时间	心功能
	对照组/试验组	对照组/试验组	对照组/试验组			
Kosiborod 2017 ^[13]	149/171	64.9±7.3/63.6±7.5	100/100	10 mg/d	48~54 周	NYHA I~III 级
McMurray 2019 ^[8]	2371/2373	66.5±10.8/66.2±11.0	41.8/41.8	10 mg/d	18.2 月	NYHA II~IV 级,EF≤40%
Kato 2019 ^[14]	353/318	63(58~68)	100/100	10 mg/d	4.2 年	NYHA I~III 级,EF<45%
Nassif 2019 ^[15]	132/131	60.4±12.0/62.2±11.0	64.4/61.8	10 mg/d	12 周	NYHA II~III 级,EF≤40%
Kosiborod 2020 ^[12]	2209/2234	66.3±10.7	—	10 mg/d	8 月	NYHA II~IV 级,EF≤40%

表 2 纳入文献的质量评价

Table 2 Quality evaluation of included literature

文献	选择偏倚	实施偏倚	测量偏倚	随访偏倚	报告偏倚	其他偏倚	质量等级
Kosiborod 2017 ^[13]	不清楚	低风险	低风险	不清楚	不清楚	低风险	B
McMurray 2019 ^[8]	低风险	低风险	低风险	不清楚	低风险	低风险	A
Kato 2019 ^[14]	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	A
Nassif 2019 ^[15]	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	A
Kosiborod 2020 ^[12]	低风险	低风险	低风险	不清楚	低风险	低风险	A

2.2 达格列净治疗心力衰竭的疗效

2.2.1 心血管死亡/心力衰竭住院复合终点 2 项研究^[8,14]比较了达格列净和对照组对心力衰竭患者心血管死亡/心力衰竭住院复合终点发生风险的影响。各研究间无统计学异质性,采用固定效应模型分析显示,达格列净组心血管死亡/心力衰竭住院复合终点事件发生风险低于对照组,差异有统计学意义($HR = 0.73, 95\% CI 0.64 \sim 0.83, P < 0.001$),见图 2。有研究进行了亚组分析^[8],对于心功能分级为 NYHA II 级的患者,达格列净显著减低复合终点事件(心血管死亡、心力衰竭住院、心力衰竭紧急就诊)($HR = 0.63, 95\% CI 0.52 \sim 0.75$),而心功能 NYHA III、IV 级的患者获益低于 NYHA II 级患者($HR = 0.90, 95\% CI 0.74 \sim 1.09$)。对于基线服用沙库巴曲缬沙坦的患者,达格列净对复合终点事件的影响与对照组比较没有

明显差异($HR = 0.75, 95\% CI 0.50 \sim 1.13$),对于基线未服用沙库巴曲缬沙坦的患者,达格列净明显降低复合终点事件($HR = 0.74, 95\% CI 0.65 \sim 0.86$)。总之,本研究显示,与对照组比较,达格列净可以降低心力衰竭患者心血管死亡/心力衰竭住院复合终点事件的风险。

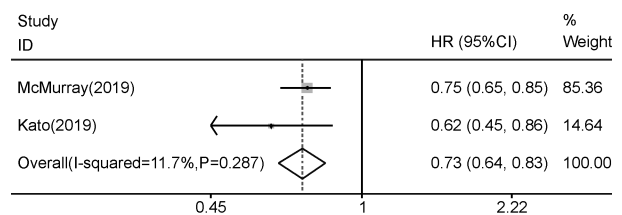


图 2 心血管死亡/心衰住院复合终点比较的森林图

Figure 2 Forest plot for composite end point of cardiovascular death/heart failure hospitalization

2.2.2 心血管死亡 3项研究^[8,14,15]比较了达格列净和对照组对心力衰竭患者心血管死亡的影响。各研究间无统计学异质性,采用固定效应模型进行分析显示,达格列净组心血管死亡发生率低于对照组,差异有统计学意义($RR=0.80, 95\%CI 0.68\sim 0.93, P=0.005$),见图3。Kato等^[14]仅纳入了2型糖尿病人群,而其他2项研究包含糖尿病和非糖尿病人群,亚组分析显示,无论心力衰竭患者是否合并糖尿病,达格列净均可以降低心血管死亡风险。

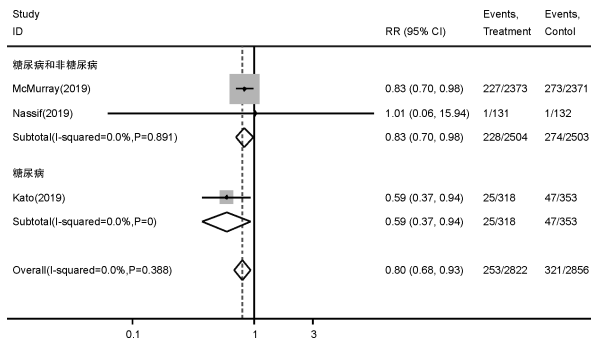


图3 心血管死亡发生率比较的森林图

Figure 3 Forest plot for the incidence of cardiovascular deaths

2.2.3 心力衰竭住院 3项研究^[8,13,14]比较了达格列净和对照组对心力衰竭患者心力衰竭住院的影响。各研究间无统计学异质性,采用固定效应模型进行分析显示,达格列净组心力衰竭住院的风险低于对照组,差异有统计学意义($HR=0.68, 95\%CI 0.58\sim 0.80, P<0.001$),见图4。其中2项研究对象^[13-14]是2型糖尿病人群,合并2项研究,达格列净组心力衰竭住院的风险低于对照组,差异仍有统计学意义($HR=0.61, 95\%CI 0.41\sim 0.89, P=0.011$)。

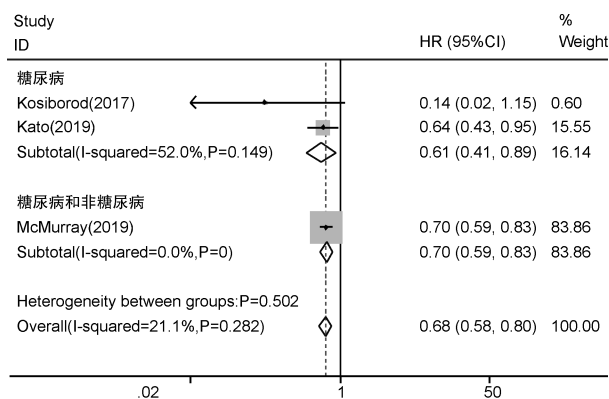


图4 心力衰竭住院风险比较的森林图

Figure 4 Forest diagram of heart failure hospitalization

2.2.4 全因死亡 4项研究^[8,13-15]比较了达格列净和对照组对心力衰竭患者全因死亡的影响。各

研究间无统计学异质性,采用固定效应模型分析显示,达格列净组全因死亡的发生率低于对照组,差异有统计学意义($RR=0.80, 95\%CI 0.70\sim 0.92, P=0.002$)。以是否仅纳入2型糖尿病人群做亚组分析,无论是否合并糖尿病,达格列净组全因死亡的发生率均低于对照组。见图5。

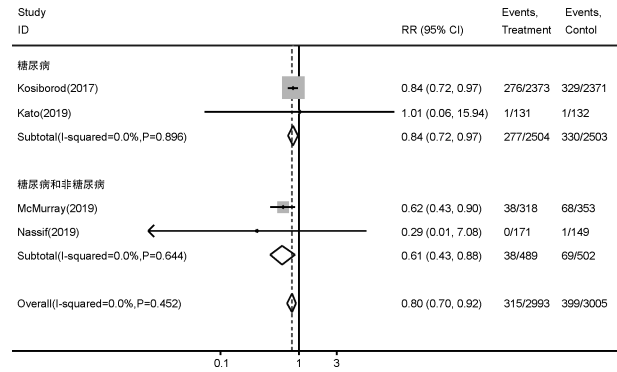


图5 全因死亡发生率比较的森林图

Figure 5 Forest diagram to all-cause mortality rates

2.2.5 心力衰竭住院或紧急就诊 2项研究^[8,14]比较了达格列净和对照组对心力衰竭患者心力衰竭住院或紧急就诊的影响。各研究间无统计学异质性,采用固定效应模型分析显示,达格列净组心力衰竭住院或紧急就诊的风险低于对照组,差异有统计学意义($HR=0.70, 95\%CI 0.60\sim 0.83, P<0.001$),见图6。

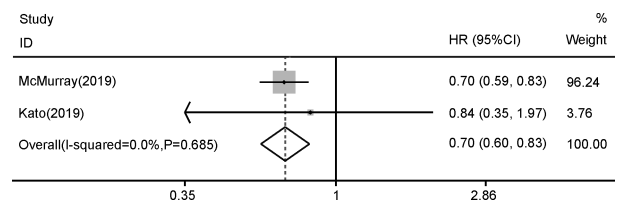


图6 心力衰竭住院或紧急就诊风险比较的森林图

Figure 6 Forest chart to hospitalization or emergency visits for heart failure

综上所述,达格列净组患者心血管死亡/心力衰竭住院复合终点事件发生风险低于对照组,且心功能 NYHA II级患者的获益高于 NYHA III、IV级的患者。无论心力衰竭患者是否合并糖尿病,达格列净组心血管死亡、心力衰竭住院、全因死亡、心力衰竭住院或紧急就诊风险均低于对照组。

2.3 达格列净治疗心力衰竭的安全性

2.3.1 主要不良事件 3项研究^[8,14-15]比较了达格列净和对照组严重不良事件发生率。各研究间无统计学异质性,采用固定效应模型分析显示,达格列净组严重不良事件发生率与对照组比较差异无统计学意义($RR=0.99, 95\%CI 0.87\sim 1.12, P$

=0.861)。4 项研究^[8,13-15]比较了达格列净和对照组严重低血糖的发生率。各研究间无统计学异质性,采用固定效应模型分析。结果显示,达格列净组严重低血糖发生率与对照组比较差异无统计学意义($RR = 0.75, 95\% CI 0.37 \sim 1.53, P = 0.429$)。4 项研究^[8,13-15]比较了达格列净和对照组容量不足的发生率。各研究间无统计学异质性,采用固定效应模型分析。结果显示,达格列净组容量不足发生率与对照组比较差异无统计学意义($RR = 1.55, 95\% CI 0.95 \sim 1.39, P = 0.147$)。3 项研究^[8,14,15]比较了达格列净和对照组急性肾衰竭的发生率。各研究间无统计学异质性,采用固定效应模型分析。结果显示,达格列净组急性肾衰竭发生率低于对照组,差异具有统计学意义($RR = 0.69, 95\% CI 0.51 \sim 0.92, P = 0.011$)。见表 3。

2.3.2 其他不良事件 2 项研究^[8,14]比较了达格列净和对照组截肢的发生率。各研究间无统计学异质性,采用固定效应模型分析显示,达格列净与对照组截肢发生率的差异无统计学意义($RR = 1.32, 95\% CI 0.73 \sim 2.39, P = 0.363$)。2 项研究^[8,14]比较了达格列净和对照组骨折的发生率。各研究间无统计学异质性,采用固定效应模型分析显示,达格列净与对照组骨折发生率的差异无统计学意义($RR = 1.06, 95\% CI 0.77 \sim 1.47, P =$

0.717)。2 项研究^[8,13]比较了达格列净和对照组肾脏不良事件的发生率。各研究间无统计学异质性,采用固定效应模型分析显示,达格列净与对照组肾脏不良事件发生率的差异无统计学意义($RR = 1.01, 95\% CI 0.83 \sim 1.23, P = 0.937$)。2 项研究^[13,14]比较了达格列净和对照组生殖器感染的发生率,各研究间无统计学异质性,采用固定效应模型分析后显示,达格列净生殖器感染的发生率高于对照组,差异具有统计学意义($RR = 5.69, 95\% CI 1.52 \sim 21.31, P = 0.010$)。这两项研究也比较了达格列净和对照组尿道感染的发生率,各研究间无统计学异质性,采用固定效应模型分析显示,达格列净尿道感染发生率的差异无统计学意义($RR = 1.32, 95\% CI 0.67 \sim 2.61, P = 0.420$)。见表 3。2 项研究报告了糖尿病酮症酸中毒的发生情况,1 项研究^[8]达格列净组 3 例,对照组 0 例,1 项研究^[14]两组均为 0 例。

综上所述,达格列净组总体严重不良事件发生率与对照组比较差异无统计学意义。严重低血糖、容量不足、截肢、骨折、肾脏不良事件、尿道感染的发生率与对照组比较差异无统计学意义。达格列净组急性肾衰竭发生率低于对照组,达格列净生殖器感染的发生率高于对照组。

表 3 达格列净与对照组不良事件发生率的比较
 Table 3 Comparison of adverse event rates

不良事件	达格列净组 人数/例	达格列净组 事件数/件	安慰剂组 人数/例	安慰剂组事 件数/件	统计模型	RR	95%CI	P
严重不良事件 ^[8,14-15]	2817	313	2853	336	固定效应模型	0.99	0.87~1.12	0.861
严重低血糖 ^[8,13-15]	2988	12	3002	17	固定效应模型	0.75	0.37~1.53	0.429
容量不足 ^[8,13-15]	2988	217	3002	190	固定效应模型	1.55	0.95~1.39	0.147
急性肾衰竭 ^[8,14-15]	2817	73	2853	110	固定效应模型	0.69	0.51~0.92	0.011
截肢 ^[8,14]	2686	24	2721	19	固定效应模型	1.32	0.73~2.39	0.363
骨折 ^[8,14]	2686	72	2721	70	固定效应模型	1.06	0.77~1.47	0.717
肾脏不良事件 ^[8,13]	2499	182	2500	178	固定效应模型	1.01	0.83~1.23	0.937
生殖器感染 ^[13-14]	489	15	502	2	固定效应模型	5.69	1.52~21.31	0.010
尿道感染 ^[13-14]	489	19	502	13	固定效应模型	1.32	0.67~2.61	0.420

2.4 敏感性分析和发表偏倚

敏感性分析通过每一轮剔除 1 篇文献,其他文献进行合并分析。心血管死亡: $RR: 0.60 \sim 0.70$, 均 $P < 0.05$ 。心力衰竭住院: $RR: 0.41 \sim 0.58$, 均 $P < 0.05$ 。全因死亡: $RR: 0.62 \sim 0.84$, 均 $P < 0.05$ 。剔除任意一篇文献并未改变上述研究结果。

心血管死亡分析未发现发表偏倚(Begg 检验: $P = 1.000$, Egger 检验: $P = 0.729$)。心力衰竭住院分析未发现发表偏倚(Begg 检验: $P = 0.296$, Egger 检验: $P = 0.172$)。全因死亡分析未发现发

表偏倚(Begg 检验: $P = 0.734$, Egger 检验: $P = 0.534$)。

在心血管死亡、心力衰竭住院和全因死亡的 Meta 分析中,纳入文献的异质性和发表偏倚的可能性低,研究结果较为稳健可信。

3 讨论

SGLT2 抑制剂是一种非胰岛素依赖的新型降糖药,主要通过阻断近端小管对葡萄糖的重吸收,促进尿糖排泄发挥降糖作用^[16]。2008 年美国食品药品监督管理局(FDA)提出降糖药物不能增加心

血管疾病风险,需要对照研究提供足够的证据证实其安全性。同时,FDA 要求扩大研究人群,需要涵盖具有心脏疾病风险的患者。糖尿病新药在 FDA 审批前需要经过对照研究评价其心血管安全性^[17]。2015 年,EMPA-REG 研究^[18]首次评价了 SGLT2 抑制剂对 2 型糖尿病患者心血管预后的影响,研究发现 SGLT2 抑制剂恩格列净显著降低了 2 型糖尿病合并心血管疾病高危患者的主要心血管不良事件(心血管死亡、心肌梗死或卒中)、心血管死亡、全因死亡、肾脏病进展、心力衰竭住院。其他 SGLT2 抑制剂的心血管预后研究相继发表,其心血管获益与 EMPA-REG 研究结果不尽相同^[19-20]。但是这类药物都可以减少心力衰竭住院风险^[21],所以研究者们开始关注 SGLT2 抑制剂在心力衰竭方面的获益是否独立于糖尿病。

DAPA-HF 研究^[8]纳入了 4744 例 EF 降低的心力衰竭患者,41.8% 合并糖尿病,达格列净组的主要终点事件(心血管死亡、心力衰竭恶化)明显低于安慰剂组(16.3% : 21.2%, $HR = 0.74, P < 0.001$),亚组分析发现该获益独立于糖尿病,因此认为达格列净可能成为治疗心力衰竭的新方法。在 DAPA-HF 的事后分析中,在不同年龄组,达格列净都能降低死亡和心力衰竭恶化的风险,改善症状,且耐受性和安全性良好,没有增加老年患者的不良事件风险。而且 75 岁以上的高龄患者获益更为明显,可能由于高龄患者高血压、心房颤动、肾功能不全的患病率高于年轻患者^[22]。本研究纳入患者的平均年龄为 65 岁左右,关于达格列净治疗 75 岁以上的心力衰竭患者的研究较少,还需要更多大样本前瞻性的临床研究评价其疗效和安全性。

根据 LVEF,心力衰竭分为 3 型^[23]:EF 减低的心力衰竭(HFrEF)、EF 保留的心力衰竭(HFpEF)和 EF 中间值心力衰竭(HFmrEF)。本研究中的 3 项研究^[8,12,15]纳入了 $EF \leq 40\%$ 的患者,1 项研究^[14]纳入 $EF < 45\%$ 的患者,研究显示,达格列净可以降低 HFrEF 患者的心血管死亡、心力衰竭住院、全因死亡等风险。DECLARE 研究^[14]纳入了 33 个国家的 17 160 例患者,根据 EF 分为 HFrEF ($EF < 45\%$)、非 HFrEF。4 年随访发现对照组的 HFrEF、非 HFrEF 患者的心血管死亡/心力衰竭住院复合终点的发生率分别为 27.1%、14.8%,达格列净组 HFrEF、非 HFrEF 分别为 9.2%、5.2%。达格列净显著降低 HFrEF 患者的心血管死亡、全因死亡风险,而对非 HFrEF 患者没有明显作用。根据 EF 值进一步分组, $EF < 30\%$ 的患者在达格列净治疗中的获益更加明显。在降低心力衰竭患者住院风险方面,达格列净对 HFrEF 和非 HFrEF 患者作用相近。Nassif 等^[15]的亚组分析发现, $EF 30\% \sim 40\%$ 组中达格列净与对照组比较,氨

基末端脑钠肽前体(NT-proBNP)降低 20%/KC-CQ-OS 增加 5 分以上的复合终点事件风险没有明显差异,而 $EF \leq 30\%$ 组,达格列净显著降低上述终点事件风险($HR = 2.2, 95\% CI 1.1 \sim 4.4$)。由此可见,HFrEF 患者可以在达格列净的治疗中获益。还需要更多研究评价达格列净对 HFpEF 患者预后的影响。

本研究显示,达格列净降低心力衰竭患者心血管死亡、心力衰竭住院、全因死亡风险,其心血管保护作用的机制还未完全阐明,可能因为此类药物具有增加尿糖、尿钠排泄的作用,并且直接影响心肌细胞代谢和功能^[24]。心力衰竭的特征之一是过多的液体负荷,血管容量和组织间液体都增加^[25],但是许多心力衰竭的患者由于较低的心输出量导致动脉充盈不足,而传统的利尿治疗可能使之恶化^[26]。SGLT2 抑制剂的渗透性利尿是一种不同于其他利尿剂的利尿机制,直接作用于近曲小管,抑制葡萄糖的重吸收,产生渗透性利尿作用,减少水的重吸收,间接减少钠的重吸收,清除更多的无电解质的水,从组织间液清除的液体量多于从循环中的清除量,可以缓解充盈负荷,而对血容量、动脉充盈和器官灌注的影响较小^[27]。SGLT2 抑制剂介导近曲小管尿钠排泄,使钠转运到致密斑,激活球管反馈,入球小动脉收缩,减少肾小球囊内压,降低蛋白尿,保护肾功能^[28]。SGLT2 抑制剂使尿糖排泄,同时通过人葡萄糖易化转运蛋白 9 促进尿酸排泄,降低血尿酸水平,发挥心脏保护作用^[29]。心力衰竭患者存在交感神经系统的持续激活,与血管舒张药物不同,SGLT2 抑制剂降低血压,但不增加心率,说明没有激活交感神经系统,甚至可能抑制了交感神经系统^[30]。近期研究显示 SGLT2 抑制剂对心功能具有多重作用,可以改善内皮细胞功能障碍和主动脉硬度^[31],降低心外膜的脂肪蓄积和内脏脂肪细胞肥大^[32],减轻心脏纤维化、炎症、氧化应激^[33]。

本研究显示,与安慰剂比较,达格列净不增加严重低血糖、容量不足、截肢、骨折、泌尿系统感染等不良事件的风险,急性肾衰竭的风险甚至低于安慰剂组。有研究显示^[34],达格列净增加糖尿病患者生殖器感染和泌尿系统感染的风险,但是该研究纳入文献的随访时间为 12-24 周,随访时间较短,可能影响研究结果。本研究发现,达格列净增加心力衰竭患者生殖器感染的风险,但是不增加泌尿系统感染的风险,纳入分析的两项研究的目标人群是糖尿病合并心力衰竭的患者,由于糖尿病本身会增加患者感染风险^[35],造成选择偏倚,且达格列净促进尿糖排泄,可能成为细菌和真菌繁殖的有利环境^[34]。需要在更广泛的人群中通过长期随访进一步评价达格列净对生殖器和泌尿系统感染的影响。

达格列净也可以改善心力衰竭患者的生活质量。3项研究^[8,12,15]采用KCCQ评价心力衰竭患者的生活质量。1项研究^[8]分析了治疗8个月后患者的KCCQ-TSS,达格列净组KCCQ-TSS高于对照组(6.1±18.6 : 3.3±19.2, $P < 0.001$)。1项研究^[12]分析了KCCQ-TSS增加5分、10分、15分以上患者的百分比,达格列净组均高于对照组($P < 0.001$)。该研究也评价了KCCQ-OS、KC-CQ-CS分别增加5分、10分、15分以上患者的百分比,达格列净组均高于对照组($P < 0.001$)。1项研究^[15]评价了治疗12周后患者KCCQ-OS、KC-CQ-CS分别增加5分以上的患者百分比,达格列净组均高于对照组(42.9% : 32.5%, $P = 0.06$; 46.8% : 31.7%, $P < 0.01$)。上述研究也发现,随着观察时间的延长,达格列净对KCCQ各项评分的改善作用更加明显。

本研究尚存在以下局限性:①纳入文献数量较少,但是纳入文献均为多中心的双盲RCT研究,研究质量较高。②研究对象的心功能分级不同,LVEF减低的评价标准不同,可能造成选择偏倚。③纳入文献的随访时间不同,可能导致研究结果的差异,尚需更多大样本多中心长期随访的RCT研究进一步探讨达格列净治疗心力衰竭的疗效和安全性。

SGLT2抑制剂达格列净具有降低血糖之外的作用,可以降低心力衰竭患者心力衰竭住院、心血管死亡、全因死亡等风险,其心血管获益独立于糖尿病,安全性良好,特别是对HFrEF患者是一种具有前景的治疗药物^[36]。

参考文献

- [1] Metra M, Carubelli V, Ravera A, et al. Heart failure 2016; still more questions than answers[J]. *Int J Cardiol*, 2017, 227:766-777.
- [2] Fonseca C, Brito D, Branco P, et al. Hyperkalemia and management of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in chronic heart failure with reduced ejection fraction: A systematic review[J]. *Rev Port Cardiol(Engl Ed)*, 2020, 39(9):517-541.
- [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.
- [4] Lytvyn Y, Bjornstad P, Udell JA, 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.
- [5] Kim JH, Ko HY, Wang HJ, et al. Effect of dapagliflozin, a sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor, on gluconeogenesis in proximal renal tubules[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2020, 22(3):373-382.
- [6] Heerspink HJ, Perkins BA, Fitchett DH, et al. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors in the treatment of diabetes mellitus: cardiovascular and kidney effects, potential mechanisms, and clinical applications [J]. *Circulation*, 2016, 134(10):752-772.
- [7] Sonesson C, Johansson PA, Johnsson E, et al. Cardiovascular effects of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes and different risk categories: a meta-analysis [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2016, 15:37-48.
- [8] McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2019, 381(21):1995-2008.
- [9] Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary [J]. *Circulation*, 2013, 128(16):1810-1852.
- [10] Spertus JA, Jones PG, Sandhu AT, et al. Interpreting the Kansas city cardiomyopathy questionnaire in clinical trials and clinical care: JACC State-of-the-Art Review [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 76(20):2379-2390.
- [11] Jüni P, Altman DG, Egger M. Systematic reviews in health care: Assessing the quality of controlled clinical trials [J]. *BMJ*, 2001, 323(7303):42-46.
- [12] Kosiborod MN, Jhund PS, Docherty KF, et al. Effects of dapagliflozin on symptoms, function, and quality of life in patients with heart failure and reduced ejection fraction: results from the DAPA-HF Trial [J]. *Circulation*, 2020, 141(2):90-99.
- [13] Kosiborod M, Gause-Nilsson I, Xu J, et al. Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes and concomitant heart failure [J]. *J Diabetes Complications*, 2017, 31(7):1215-1221.
- [14] Kato ET, Silverman MG, Mosenzon O, et al. Effect of dapagliflozin on heart failure and mortality in type 2 diabetes mellitus [J]. *Circulation*, 2019, 139(22):2528-2536.
- [15] Nassif ME, Windsor SL, Tang F, et al. Dapagliflozin effects on biomarkers, symptoms, and functional status in patients with heart failure with reduced ejection fraction: The DEFINE-HF Trial [J]. *Circulation*, 2019, 140(18):1463-1476.
- [16] 高梦寒, 王婧, 康慧, 等. 钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂在糖尿病肾病中的应用 [J]. *中华肾脏病杂志*, 2020, 20(1):68-72.
- [17] McGuire DK, Marx N, Johansen OE, et al. FDA guidance on antihyperglycemic therapies for type 2 diabetes: One decade later [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2019, 21(5):1073-1078.
- [18] 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.
- [19] Neal B, Perkovic V, Matthews DR. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes [J].

- N Engl J Med, 2017, 377(21):644-657.
- [20] Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes[J]. 2019, 380(4):347-357.
- [21] Zelniker TA, Wiviott SD, 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 outcome trials[J]. Lancet, 2019, 393(10166):31-39.
- [22] Martinez FA, Serenelli M, Nicolau JC, 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.
- [23] Fedele F, Mancone M, Adamo F, et al. Heart failure with preserved, mid-range, and reduced ejection fraction: the misleading definition of the new guidelines[J]. Cardiol Rev, 2017, 25(1):4-5.
- [24] Verma S, McMurray J. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review[J]. Diabetologia, 2018, 61(10):2108-2117.
- [25] Miller WL. Fluid volume overload and congestion in heart failure: time to reconsider pathophysiology and how volume is assessed[J]. Circ Heart Fail, 2016, 9(8):e002922.
- [26] Reed BN, Devabhakthuni S. Diuretic resistance in acute decompensated heart failure: a challenging clinical conundrum[J]. Crit Care Nurs Q, 2017, 40(4):363-373.
- [27] 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.
- [28] Cherney DZ, Perkins BA, Soleymanlou N, et al. Renal hemodynamic effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 1 diabetes mellitus[J]. Circulation, 2014, 129(5):587-597.
- [29] Lytvyn Y, Škrtić M, Yang GK, et al. Glycosuria-mediated urinary uric acid excretion in patients with uncomplicated type 1 diabetes mellitus[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2015, 308(2):F77-83.
- [30] Scheen AJ. Reappraisal of the diuretic effect of empagliflozin in the EMPA-REG OUTCOME trial: Comparison with classic diuretics[J]. Diabetes Metab, 2016, 42(4):224-233.
- [31] Solini A, Giannini L, Seghieri 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.
- [32] Kim SR, Lee YH, Lee SG, et al. The renal tubular damage marker urinary N-acetyl-β-D-glucosaminidase may be more closely associated with early detection of atherosclerosis than the glomerular damage marker albuminuria in patients with type 2 diabetes[J]. Cardiovasc Diabetol, 2017, 16(1):16-26.
- [33] de Leeuw AE, de Boer RA. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibition: cardioprotection by treating diabetes—a translational viewpoint explaining its potential salutary effects[J]. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother, 2016, 2(4):244-255.
- [34] Feng M, Lv H, Xu X, et al. Efficacy and safety of dapagliflozin as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98(30):e16575.
- [35] Critchley JA, Carey IM, Harris T, et al. Glycemic control and risk of infections among people with type 1 or type 2 diabetes in a large primary care cohort study[J]. Diabetes Care, 2018, 41(10):2127-2135.
- [36] 赵跃华, 孟小敏, 李向欣, 等. 心力衰竭诊断与药物治疗的研究进展[J]. 临床心血管病杂志, 2020, 36(4):382-386.

(收稿日期:2021-01-14)