

4 种 SGLT2 抑制剂治疗射血分数降低的心力衰竭有效性和安全性的网状 meta 分析*

王凯阳^{1,2} 杨燕¹ 祖丽皮耶·艾乃斯¹ 李秀芬^{1,2}

[摘要] **目的:**系统评价 4 种钠-葡萄糖协同转运蛋白 2(SGLT2)抑制剂治疗射血分数降低的心力衰竭(HFrEF)患者的有效性和安全性。**方法:**计算机检索 PubMed、EMBASE、The Cochrane Library、中国知网、维普和万方等数据库,搜集关于达格列净、卡格列净、恩格列净及艾托格列净 4 种 SGLT2 抑制剂治疗 HFrEF 患者的随机对照试验(RCT),检索时限均为建库至 2022 年 7 月 1 日。由 2 名研究者独立筛选文献、提取资料并评价纳入研究的偏倚风险后,采用 R4.0.1 软件进行网状 meta 分析。**结果:**共纳入 24 个 RCT,包含 11 972 例 HFrEF 患者。网状 meta 分析结果显示:与安慰剂组比较,在降低心血管死亡和全因死亡发生率方面,达格列净更有优势(心血管死亡:RR=0.81,95%CI:0.69~0.94;全因死亡:RR=0.81,95%CI:0.70~0.92);在降低再入院发生率方面,达格列净和恩格列净更有优势(达格列净:RR=0.74,95%CI:0.65~0.85;恩格列净:RR=0.73,95%CI:0.63~0.84);在降低 N 末端 B 型利钠肽前体(NT-proBNP)方面,卡格列净、达格列净和恩格列净之间差异无统计学意义;在改善左心室射血分数(LVEF)方面,达格列净更有优势(MD=3.3,95%CI:1.27~5.29);在生殖器感染发生率方面,恩格列净发生风险更高(RR=2.09,95%CI:1.29~3.52);在低血糖、容量不足、尿路感染发生率及堪萨斯城心肌病问卷(KCCQ)评分方面,达格列净和恩格列净之间差异无统计学意义。累积排序概率图下面积(SUCRA)显示:在降低心血管死亡和全因死亡发生率方面,达格列净疗效排在第 1 位;在降低再入院发生率方面,艾托格列净疗效排在第 1 位;在降低 NT-proBNP 和改善 LVEF 方面,卡格列净疗效排在第 1 位;在提升 KCCQ 评分方面,恩格列净疗效排在第 1 位;在低血糖、容量不足、尿路感染、生殖器感染等不良反应发生率方面,不同 SGLT2 抑制剂安全性均劣于安慰剂。**结论:**当前证据表明,4 种 SGLT2 抑制剂治疗 HFrEF 患者的有效性和安全性差异无统计学意义。无论使用哪一种 SGLT2 抑制剂均可以改善 HFrEF 患者预后,减少不良结局事件发生率,但同时存在低血糖、容量不足、尿路感染、生殖器感染等不良反应的发生风险。

[关键词] 钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂;心力衰竭;射血分数降低的;网状 meta 分析;随机对照试验

DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2023.01.005

[中图分类号] R541.6 [文献标志码] A

Efficacy and safety of four SGLT2 inhibitors in the treatment of heart failure with reduced ejection fraction: a network meta-analysis

WANG Kaiyang^{1,2} YANG Yan¹ ZULIPIYE Ainaisi¹ LI Xiufen^{1,2}

(¹Department of Cardiology, Fourth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, 830000, China; ²Xinjiang Autonomous Region Institute of Traditional Chinese Medicine)

Corresponding author: LI Xiufen, E-mail: lixiufen20070526@163.com

Abstract Objective: To systematically review the efficacy and safety of sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction(HFrEF). **Methods:** PubMed, EMBASE, The Cochrane Library, CNKI, VIP, and WanFang Data databases were electronically searched to collect randomized controlled trials(RCTs) on the treatment of HFrEF with four SGLT2 inhibitors: dapagliflozin, canagliflozin, empagliflozin and itogliflozin from inception to July 1, 2022. Two reviewers independently screened literature, extracted data and assessed risk of bias of included studies. Then, network meta-analysis was performed by using R4.0.1 software. **Results:** A total of 24 RCTs involving 11 972 patients with HFrEF were included. The results of the network meta-analysis show that: compared with the placebo group, dapagliflozin was superior in reducing the incidence of cardiovascular mortality and all-cause mortality(cardiovascular mortality: RR=0.81, 95%CI: 0.69-0.94; all-cause mortality: RR=0.81, 95%CI: 0.70-0.92), dapagliflozin and empagliflozin superior in reducing the incidence of readmission(dapagliflozin: RR=0.74, 95%CI: 0.65-0.85; empa-

*基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金-面上项目(No:2022D01C165)

¹新疆医科大学第四附属医院心内科(乌鲁木齐,830000)

²新疆维吾尔自治区中医药研究院

通信作者:李秀芬,E-mail:lixiufen20070526@163.com

引用本文:王凯阳,杨燕,祖丽皮耶·艾乃斯,等.4 种 SGLT2 抑制剂治疗射血分数降低的心力衰竭有效性和安全性的网状 meta 分析[J].临床心血管病杂志,2023,39(1):21-28. DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2023.01.005.

gliflozin: $RR=0.73$, $95\%CI: 0.63-0.84$), there was no significant difference between canagliflozin, dapagliflozin, and empagliflozin in reducing the nerve terminal type B natriuretic peptide(NT-proBNP), dapagliflozin was superior in improving left ventricular ejection fraction(LVEF)($MD=3.3$, $95\%CI: 1.27-5.29$), empagliflozin had a higher risk of genital infection($RR=2.09$, $95\%CI: 1.29-3.52$), there was no significant difference between dapagliflozin and empagliflozin in the incidence of hypoglycemia, volume depletion, urinary tract infection and KCCQ score. The results of SUCRA show that: Dapagliflozin ranks first in terms of reducing the incidence of cardiovascular mortality and all-cause mortality; Ertugliflozin ranks first in terms of reducing the incidence of re-admission; Canagliflozin ranks first in terms of reducing NT-proBNP and improving LVEF; Empagliflozin ranks first in terms of improving the KCCQ score; in terms of the incidence of hypoglycemia, volume depletion, urinary tract infection, and genital infection, the safety of different SGLT2 inhibitors was inferior to placebo. **Conclusion:** Current evidence shows that there is no significant difference in the efficacy and safety among the four SGLT2 inhibitors in patients with HFrEF. Regardless of which SGLT2 inhibitor is used, the prognosis of patients with HFrEF can be improved and the incidence of adverse outcome events can be reduced, and also there are risks of adverse reactions such as hypoglycemia, volume depletion, urinary tract infection, and genital infection.

Key words sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors; heart failure with reduced ejection fraction; network meta-analysis; randomized controlled trials

心力衰竭(心衰)是指由于心脏结构和(或)功能异常导致心室收缩或充盈障碍引起的多系统症状和体征的复杂临床综合征^[1]。根据左心室射血分数(left ventricula rejection fraction, LVEF)可以分为射血分数降低的心衰(heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF)、射血分数保留的心衰(heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF)以及射血分数中间值的心衰(heart failure with mid-range ejection fraction, HFmrEF)^[2]。目前研究显示欧美地区心衰人群患病率为 $1.5\% \sim 2.0\%$, 70 岁以上人群患病率超过 10% ^[3]。最新流行病学调查显示,我国 35 岁以上人群心衰患病率为 1.3% , 院内死亡率为 4.1% ^[4]。

钠-葡萄糖协同转运蛋白-2(sodium-glucose cotransporter-2, SGLT2)抑制剂是近年来备受关注的一类新型口服降糖药物,通过抑制肾小管对葡萄糖的重吸收,降低肾糖阈,促进尿糖排泄^[5]。除降糖作用外,已有大量研究证实 SGLT2 抑制剂类药物兼具心血管保护效益,可延缓心衰病情进展,显著改善预后^[6-8]。我国专家共识提出,目前 SGLT2 抑制剂不仅用于 2 型糖尿病(T2DM),而且被批准用于独立于糖尿病状态的心衰治疗。对于合并心血管高危风险或心血管疾病的 T2DM 患者推荐使用 SGLT2 抑制剂以预防心衰住院^[9]。

HFrEF 治疗目标是改善临床症状和生活质量,预防或逆转心脏重构,减少再入院,降低病死率。其药物治疗已从最初的血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)/血管紧张素 II 受体拮抗剂(ARB)、 β 受体阻滞剂和醛固酮受体拮抗剂组成的“金三角”,到血管紧张素受体-脑啡肽酶抑制剂(ARNI)问世后的“优化版金三角”,再到联合 SGLT2 抑制剂组成的“新四联”。2020 年 CCS/CHFS 心衰指南^[10]及葛均波等^[11]均推荐,对于 HFrEF 患者,无论是否合并 T2DM,建议新增 SGLT2 抑制剂作为基础

治疗药物。目前我国上市的 SGLT2 抑制剂有达格列净、卡格列净、恩格列净以及艾托格列净。不同的 SGLT2 抑制剂对于 HFrEF 的有效性和安全性尚不清楚。本研究对近年来国内外公开发表的有关 SGLT2 抑制剂治疗 HFrEF 的临床研究进行系统评价,探讨 4 种 SGLT2 抑制剂治疗 HFrEF 的疗效和安全性,以期为临床决策提供循证学依据。

1 资料与方法

1.1 纳入和排除标准

1.1.1 研究类型 本研究纳入文献类型均为随机对照试验(RCT)。

1.1.2 研究对象 符合诊断标准的 HFrEF 患者。

1.1.3 干预措施 试验组使用 SGLT2 抑制剂(达格列净、卡格列净、恩格列净或艾托格列净);对照组使用安慰剂或常规治疗。

1.1.4 结局指标 ①心血管死亡发生率;②全因死亡发生率;③再入院发生率,包括因心衰再入院和急诊就诊;④N 末端 B 型利钠肽前体(NT-proBNP);⑤治疗后 LVEF 变化;⑥低血糖发生率;⑦容量不足发生率;⑧尿路感染发生率;⑨生殖器感染发生率;⑩堪萨斯城心肌病问卷(KCCQ)评分,该评分是目前临床最常用的生活质量评价系统,涉及身体受限、症状、自我效能、社会冲突、生存质量 5 个领域,满分 100 分,分值越高表示生活质量越好。

1.1.5 排除标准 ①综述、摘要、会议论文、个案报道、信件以及重复发表;②研究对象、结局指标及研究设计不合标准;③无法获取结局指标数据。

1.2 文献检索策略

计算机检索 PubMed、EMBASE、The Cochrane Library、中国知网、维普和万方等数据库,搜集关于达格列净、卡格列净、恩格列净及艾托格列净 4 种 SGLT2 抑制剂治疗 HFrEF 的 RCT,检索时限均为建库至 2022 年 7 月 1 日。同时结合手工检索,并追溯纳入文献的参考文献。检索采用主

题词和自由词相结合的方式。中文检索词:射血分数降低的心力衰竭、钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂、SGLT2 抑制剂、达格列净、安达唐、卡格列净、怡可安、恩格列净、欧唐静、艾托格列净、捷诺妥;英文检索词:heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF, Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors, SGLT2 Inhibitors, Dapagliflozin, Canagliflozin, Empagliflozin, Ertugliflozin 等。

1.3 文献筛选和资料提取

由两名研究者独立筛选文献、提取资料并交叉核对。所有认定为潜在的相关文献都进行全文合格性评估。如有分歧,通过讨论或与第 3 名研究者协商达成一致。文献筛选时首先阅读文题和摘要,排除明显不相关的文献,进一步通读全文排除不符合纳入标准的文献,最后确定纳入定性分析的文献。当相关数据或信息缺失时,以邮件的形式联系作者,加以补充。从纳入研究中提取的内容包括:①纳入研究的基本信息:研究题目、第 1 作者、发表杂志及出版年份等;②研究设计类型、研究对象基线特征及相关临床数据;③分组情况及干预措施;④所关注的结局指标和结果测量数据;⑤用于评估研究质量的偏倚风险评估表的相关内容。

1.4 纳入研究的偏倚风险评估

由两位研究者独立评价纳入研究的偏倚风险,并交叉核对结果。采用修正版偏倚风险评估工具(Revised Cochrane Risk of Bias Tool, RoB 2.0)对纳入研究进行偏倚风险评估^[12-13]。

1.5 统计学处理

采用贝叶斯分析框架进行网状 meta 分析,计算连续结果的平均差异(MD)和二分类结果的风险比(RR)。在没有治疗前后差值的平均值和标准差的情况下,使用原始文献中干预后测量值的平均值和标准差来进行分析。

采用 R4.0.1 中的“gemtc”包进行网状 meta 分析。采用潜在的比例缩减因子(PSRF)评估模拟的收敛性,当 PSRF < 1.05,越接近 1,说明模型收敛效果越好^[14]。使用节点分裂(node-split)法比较直接和网络证据,并估计直接和网络比较之间不一致,显著性水平 $\alpha = 0.05$ 。使用后验分布 τ^2 和 I^2 统计数据来评估研究之间治疗效果的异质性。使用累积排名曲线(SUCRA)值和排名概率图来判断和解释每种干预措施的效果。当干预肯定是最好时 SUCRA 值最大,当干预肯定是最差时 SUCRA 值最小^[15]。

2 结果

2.1 文献筛选流程及结果

初检共获得相关文献 2237 篇,经逐层筛选,最终有 24 篇文献^[6,7,16-37]纳入本研究,共计 11 972

例 HFrEF 患者。文献检索和筛选流程见图 1。

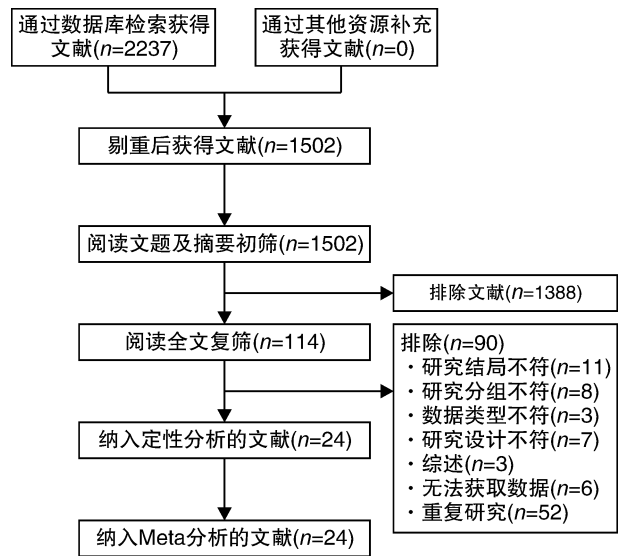


图 1 文献筛选流程及结果

Figure 1 Research literature screening process and results

2.2 纳入研究的基本特征与偏倚风险评价结果

纳入的 24 项研究中,15 项^[6,16,18-25,27-29,33,35]为达格列净相关,纳入患者 3358 例;6 项^[7,26,30-32,34]为恩格列净相关,纳入患者 2231 例;2 项^[17,36]为卡格列净相关,纳入患者 238 例;1 项^[37]为艾托格列净相关,纳入患者 319 例。4 种药物之间没有直接进行比较。所有 24 项研究充分提供了干预措施的具体数据,其基本特征见表 1,总体偏倚风险见图 2。

2.3 网状 meta 分析结果

2.3.1 心血管死亡发生率 与安慰剂比较,达格列净在降低心血管死亡发生率方面更有优势($RR = 0.81, 95\%CI: 0.69 \sim 0.94$),而恩格列净和艾托格列净均不显著;3 种 SGLT2 抑制剂之间均差异无统计学意义。见图 3a。

2.3.2 全因死亡发生率 与安慰剂比较,达格列净在降低全因死亡发生率方面更有优势($RR = 0.81, 95\%CI: 0.70 \sim 0.92$),而卡格列净、恩格列净和艾托格列净均不显著;4 种 SGLT2 抑制剂之间均差异无统计学意义。见图 3b。

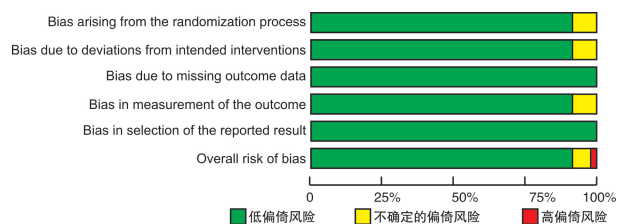


图 2 RCT 的总体偏倚风险评估图

Figure 2 The overall risk bias assessment diagram of RCTs

表1 纳入研究的基本特征
 Table 1 Basic characteristics of the included studies

研究	HFrEF 定义	NYHA 分级	随访时间 /月	样本量 /例	试验组(样本量/例)	对照组(样本量/例)	结局指标
贾朋聪 2021	LVEF<40%	II~IV级	3	50	达格列净 10mg+常规 (26)	常规(24)	①③④ ⑤⑥⑧
魏云杰 2020	LVEF<40%	II~III级	2	102	卡格列净 100/300mg +常规(48)	常规(54)	①②④⑤
郝正阳 2021	LVEF<40%	\	1.84	175	达格列净+二甲双胍 (83)	二甲双胍(92)	①②③④ ⑤⑥⑦
汤曾耀 2022	LVEF<40%	II~III级	1	96	达格列净 5/10mg(48)	安慰剂(48)	⑤
刘荣 2022	LVEF<40%	II~IV级	6	85	达格列净 10mg(37)	常规(49)	③④⑤
张虎 2022	LVEF<40%	\	1	83	达格列净 10mg(41)	安慰剂(42)	④⑩
李先芳 2020	LVEF<40%	\	2.75	102	达格列净 5mg+常规 (52)	常规(50)	④⑤
郑黄生 2021	LVEF≤40%	II~IV级	1	147	达格列净 5/10mg+常规(73)	常规(74)	④⑤⑥⑦⑧
杨攀 2021	LVEF<40%	II~IV级	6	104	达格列净 10mg+常规 (46)	常规(58)	③④⑤
黄瑞娜 2022	LVEF<40%	II~IV级	2	62	达格列净 10mg+常规 (37)	常规(25)	④⑦⑧⑨
Santos-Gallego 2020	LVEF<50%	II~III级	6	84	恩格列净 10mg(42)	安慰剂(42)	①②③⑤ ⑥⑧⑨⑩
Palau 2022	LVEF≤40%	II~III/IV级	3	90	达格列净 10mg(45)	安慰剂(45)	⑤
Packer 2020	LVEF≤40%	II~IV级	16	3730	恩格列净 10mg(1863)	安慰剂(1867)	①②③④⑥ ⑦⑧⑨⑩
Reis 2022	LVEF<50%	II~IV级	6	40	达格列净 5mg+常规 (20)	常规(20)	②④⑤ ⑥⑦⑧
Nassif 2019	LVEF≤40%	II~III级	2.75	263	达格列净 10mg(131)	安慰剂(132)	①②③④ ⑥⑦⑩
Jensen 2020	LVEF≤40%	I~III级	2.75	190	恩格列净 10mg(95)	安慰剂(95)	②③⑥ ⑦⑧⑨
Lee 2020	LVEF≤40%	II~IV级	8.26	105	恩格列净 10mg(52)	安慰剂(53)	④⑤⑦ ⑧⑨⑩
Abraham 2021	LVEF≤40%	II~IV级	2.75	312	恩格列净 10mg(156)	安慰剂(156)	②④⑥⑦ ⑧⑨⑩
McMurray 2019	LVEF≤40%	II~IV级	18.2	4744	达格列净 10mg(2373)	安慰剂(2371)	①②③④⑥ ⑦⑧⑨⑩
Singh 2020	LVEF<45%	I~III级	12	56	达格列净 10mg(28)	安慰剂(28)	①②③⑤
Mordi 2020	LVEF<50%	II~IV级	1.38	23	恩格列净 25mg(23)	安慰剂(23)	④
Kato 2019	EF<45%	I~III级	50.4	671	达格列净 10mg(318)	安慰剂(353)	①②③⑥ ⑦⑧⑨
Spertus 2022	LVEF≤40%	\	2.75	180	卡格列净 100mg(90)	安慰剂(90)	②
Cosentino 2020	LVEF≤45%	I~III级	42	478	艾托格列净 5/15mg (319)	安慰剂(159)	①②③

注:①:心血管死亡发生率;②:全因死亡率;③:再入院发生率;④:NT-proBNP;⑤:治疗后LVEF变化;⑥:低血糖;⑦:容量不足;⑧:尿路感染;⑨:生殖器感染;⑩:KCCQ评分。

2.3.3 再入院发生率 与安慰剂比较,达格列净(RR=0.74,95%CI:0.65~0.85)和恩格列净(RR=0.73,95%CI:0.63~0.84)在降低再入院发生率方面更有优势,而艾托格列净不显著;3种SGLT2

抑制剂之间均差异无统计学意义。见图3c。
2.3.4 NT-proBNP 卡格列净、达格列净、恩格列净和安慰剂4种治疗药物在降低NT-proBNP方面均差异无统计学意义。见图3d。

2.3.5 治疗后 LVEF 变化 与安慰剂比较,达格列净治疗后 LVEF 变化更有优势($MD=3.33, 95\%CI: 1.27\sim 5.29$),而卡格列净和恩格列净不显著;3种 SGLT2 抑制剂之间均差异无统计学意义。见图 3e。

2.3.6 低血糖、容量不足、尿路感染发生率和 KCCQ 评分 与安慰剂组比较,达格列净和恩格列净在低血糖、容量不足、尿路感染发生率和 KCCQ 评分方面均差异没有统计学意义;两种 SGLT2 抑制剂之间差异无统计学意义。见图 3f~i。

2.3.7 生殖器感染发生率 与安慰剂组比较,恩格列净更容易发生生殖系统感染($RR=2.09, 95\%CI: 1.29\sim 3.52$),而达格列净不显著;两种 SGLT2 抑制剂之间差异无统计学意义。见图 3j。

2.4 概率排序

2.4.1 心血管死亡发生率 3种 SGLT2 抑制剂和安慰剂排序第 1 位概率最大的是达格列净(74%),第 2 位是恩格列净(46%)。见表 2。

2.4.2 全因死亡发生率 4种 SGLT2 抑制剂和安慰剂排序第 1 位概率最大的是达格列净(49%),第 2 位是恩格列净(28%)。见表 2。

2.4.3 再入院发生率 3种 SGLT2 抑制剂和安慰剂排序第 1 位概率最大的是艾托格列净(62%),第 2 位是恩格列净(46%)。见表 2。

位是恩格列净(46%)。见表 2。

2.4.4 NT-proBNP 3种 SGLT2 抑制剂和安慰剂排序第 1 位概率最大的是卡格列净(65%),第 2 位是达格列净(46%)。见表 2。

2.4.5 治疗后 LVEF 变化 3种 SGLT2 抑制剂和安慰剂排序第 1 位概率最大的是卡格列净(48%),第 2 位是达格列净(46%)。见表 2。

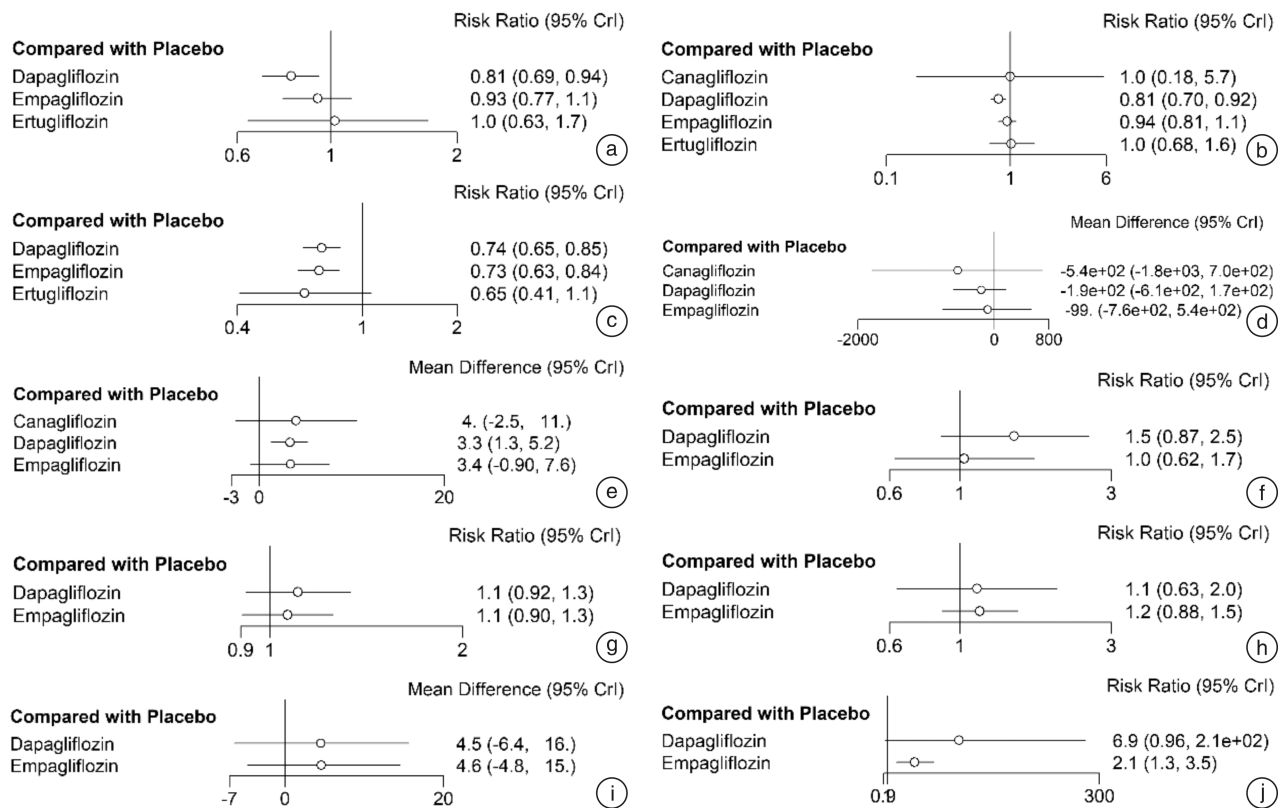
2.4.6 KCCQ 评分 两种 SGLT2 抑制剂和安慰剂排序第 1 位概率最大的是恩格列净(69%),第 2 位是达格列净(67%)。见表 2。

2.4.7 低血糖、容量不足、尿路感染、生殖器感染等不良反应发生率 恩格列净和达格列净的安全性均劣于安慰剂。安全性排序第 1 位概率最大的是安慰剂(51%、66%、56%和 97%)。见表 2。

2.5 SUCRA 值排序

2.5.1 心血管死亡发生率 达格列净(0.901)排在第 1 位,恩格列净(0.511)为第 2 位,艾托格列净(0.333)为第 3 位,安慰剂(0.255)为第 4 位。

2.5.2 全因死亡发生率 达格列净(0.847)排在第 1 位,恩格列净(0.496)为第 2 位,卡格列净(0.469)为第 3 位,艾托格列净(0.368)为第 4 位,安慰剂(0.320)为第 5 位。



注:a:心血管死亡发生率;b:全因死亡发生率;c:再入院发生率;d:NT-proBNP;e:治疗后 LVEF 变化;f:低血糖发生率;g:容量不足发生率;h:尿路感染发生率;i:KCCQ 评分;j:生殖器感染发生率。

图 3 HFrEF 患者 4 种药物治疗的森林图

Figure 3 Forest diagram of four drug treatments in patients with HfrEF

表 2 HFrEF 患者 4 种药物疗效的概率排名

Table 2 Ranking probability of the efficacy of four drug in patients with HFrEF

排名	心血管死亡	全因死亡	再入院	NT-proBNP	治疗后 LVEF 变化	低血糖	容量不足	尿路感染	生殖器感染	KCCQ 评分
1	达格列净 (74%)	达格列净 (49%)	艾托格列净 (62%)	卡格列净 (65%)	卡格列净 (48%)	安慰剂 (51%)	安慰剂 (66%)	安慰剂 (56%)	安慰剂 (97%)	恩格列净 (69%)
2	恩格列净 (46%)	恩格列净 (28%)	恩格列净 (46%)	达格列净 (46%)	达格列净 (46%)	恩格列净 (41%)	恩格列净 (42%)	恩格列净 (40%)	恩格列净 (86%)	达格列净 (67%)
3	安慰剂 (52%)	安慰剂 (32%)	达格列净 (42%)	安慰剂 (43%)	恩格列净 (31%)	达格列净 (81%)	达格列净 (60%)	达格列净 (47%)	达格列净 (86%)	安慰剂 (14%)
4	艾托格列净 (52%)	艾托格列净 (27%)	安慰剂 (96%)	恩格列净 (33%)	安慰剂 (85%)					
5		卡格列净 (45%)								

2.5.3 再入院发生率 艾托格列净(0.771)排在第 1 位,恩格列净(0.636)为第 2 位,达格列净(0.579)为第 3 位,安慰剂(0.014)为第 4 位。

2.5.4 NT-proBNP 和治疗后 LVEF 变化 卡格列净(0.759 和 0.679)排在第 1 位,达格列净(0.583 和 0.636)排在第 2 位,恩格列净(0.425 和 0.630)排在第 3 位,安慰剂(0.232 和 0.055)排在第 4 位。

2.5.5 KCCQ 评分 恩格列净(0.688)排在第 1 位,达格列净(0.667)为第 2 位,安慰剂(0.144)为第 3 位。

2.5.6 低血糖、容量不足、尿路感染、生殖器感染等不良反应发生率 恩格列净和达格列净两种 SGLT2 抑制剂安全性均劣于安慰剂,安慰剂安全性排在第 1 位(0.738、0.815、0.757 和 0.985)。

3 讨论

本研究基于国内外最新发表有关 SGLT2 抑制剂治疗 HFrEF 患者的 RCT 进行系统评价,采用网状 meta 分析的方法,涉及 10 种结局事件,比较目前我国上市的 4 种 SGLT2 抑制剂的有效性和安全性。结果发现,在有效性方面,与安慰剂比较,SGLT2 抑制剂在降低心血管死亡发生率、全因死亡发生率、再入院发生率、改善 LVEF 方面具有明显优势,而在降低 NT-proBNP 和改善 KCCQ 评分方面优势并不显著;在安全性方面,与安慰剂比较,SGLT2 抑制剂增加了生殖器感染发生率,而在低血糖、容量不足和尿路感染发生率方面并没有表现出明显劣势。因此,HFrEF 患者使用 SGLT2 抑制剂可以显著改善预后,减少不良结局事件发生率,但同时存在生殖器感染等不良反应的发生风险。

DAPA-HF 研究共纳入 4744 例 HFrEF 患者,随机分为安慰剂组和达格列净治疗组,结果显示,与安慰剂组相比,达格列净治疗组心血管死亡和全因死亡发生率分别降低了 18% 和 17% ($HR = 0.82, 95\%CI: 0.69 \sim 0.98$ 和 $HR = 0.83, 95\%CI: 0.71 \sim 0.97$)^[6]。VERTIS-CV 研究共纳入 1958 例心衰患者,其中 959 例 HFrEF 患者,与安慰剂组

相比,艾托格列净组再入院发生率降低 30% ($HR = 0.70, 95\%CI: 0.54 \sim 0.90$)。另一项 RCT 研究表明,与安慰剂相比,接受恩格列净的 HFrEF 患者 LVEF 显著改善 (6 ± 4.2 vs $-0.1 \pm 3.9, P < 0.001$),6 min 步行距离和生活质量明显提升 [(81 ± 64) m vs (35 ± 68) m, $P < 0.001$; KCCQ: (21 ± 18) vs $(2 \pm 15), P < 0.001$]^[26]。本研究结果也充分显示,在有效性方面,SGLT2 抑制剂明显优于安慰剂,不同的 SGLT2 抑制剂在降低心血管死亡、全因死亡、再入院发生率,改善左心室射血功能,提高生活质量等有效性方面差异无统计学意义。

SGLT2 抑制剂通过抑制肾小管对葡萄糖的重吸收,降低肾糖阈,促进尿糖排泄^[5]。其治疗心衰的主要药理学机制包括:改善血流动力学,通过利尿、降压和促红细胞生成,从而减轻心脏容量负荷,提高组织氧供应^[38-40];通过调节能量代谢、维持离子稳态^[42]、改善血管内皮功能、抑制心肌重塑,从而保护心肌细胞^[38, 41-43]。HFrEF 患者使用 SGLT2 抑制剂具有明显的心血管获益,主要表现在降低心血管死亡、全因死亡、再入院发生率,改善左心室射血功能,提高生活质量。

使用 SGLT2 抑制剂确实存在低血糖、低血压、尿路生殖系统感染、肾功能损害等不良反应的发生风险。低血糖是 SGLT2 抑制剂常见的不良反应,尤其是与磺脲类药物或胰岛素联合应用时,HFrEF 患者使用 SGLT2 抑制剂时,应避免使用磺脲类药物或者胰岛素减量,同时密切监测全天血糖,随时调整药物^[44]。SGLT2 抑制剂通过促进尿糖排泄产生渗透性利尿作用,导致部分患者低血压,但是多项研究结果显示,SGLT2 抑制剂治疗组与安慰剂组低血压发生风险差异没有统计学意义^[26, 32, 35]。本研究也证实了这一观点。但是欧美处方内容对不同 SGLT2 抑制剂均提出低血压警告。HFrEF 患者使用 SGLT2 抑制剂前应充分评估容量情况,尤其是心功能差、水肿及有效循环血容量不足时更应谨慎处理,积极调整其他利尿和降压药物,动态监测血压水平。由于 SGLT2 抑制剂产生显著的尿

糖,尤其是 T2DM 患者,增加了泌尿生殖系统的感染风险。研究表明,在 60 岁以上患者中,使用 SGLT2 抑制剂生殖系统的感染风险女性增加 3.45 倍($HR = 4.45, 95\% CI: 3.83 \sim 5.17$),男性增加 2.30 倍($HR = 3.30, 95\% CI: 2.56 \sim 4.25$)^[45]。指南建议,启动 SGLT2 抑制剂治疗,尤其是服用第 1 个月,需要密切关注患者是否出现感染症状,如尿频、尿急、尿痛、血尿、发热、腰痛、下腹部不适等,应及时就医完善相关病原学检查明确病因^[9]。如果确诊感染,则建议专科诊治并暂停服用 SGLT2 抑制剂。本研究也指出,SGLT2 抑制剂在安全性方面劣于安慰剂,但是鉴于其显著的心血管获益以及可控的不良反应,仍然推荐 HFrEF 患者使用 SGLT2 抑制剂。

本研究的局限性:①纳入的研究中主要集中在达格列净(15 项)和恩格列净(6 项),卡格列净(2 项)和艾托格列净(1 项)较少,因此研究结果可能产生偏倚;②纳入研究在性别、年龄、种族及慢性病史等基线方面存在一定差异,可能导致临床异质性;③报告各种结果的时间缺乏一致性,尽管大多数结局事件在早期发生,但许多研究只报道长时间内的累计事件,4 种药物研究之间和每种药物内不同研究之间的随访时间差异,可能对本研究结果造成偏倚;④目前关于卡格列净、达格列净、恩格列净和艾托格列净治疗 HFrEF 患者的有效性和安全性之间的证据均来自于间接比较,可能与药物真实的有效性和安全性存在一定偏倚,尚且需要更多的直接对照试验进一步证明。

综上所述,本研究发现我国目前上市的 4 种 SGLT2 抑制剂治疗 HFrEF 患者的有效性和安全性之间差异没有统计学意义。无论使用哪一种 SGLT2 抑制剂均可以改善 HFrEF 患者预后,减少不良结局事件发生率,但同时存在低血糖、容量不足、尿路感染、生殖器感染等不良反应的发生风险。期待今后有更多高质量 RCT 提供直接比较的临床证据,对此次研究结果加以验证。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines[J]. *Circulation*, 2022, 145(18): e895-e1032.

[2] 王华,梁延春. 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.

[3] Roger VL. Epidemiology of heart failure: A contemporary perspective[J]. *Circ Res*, 2021, 128(10): 1421-1434.

[4] Zhang Y, Zhang J, Butler J, et al. Contemporary epi-

miology, management, and outcomes of patients hospitalized for heart failure in China: results from the China heart failure (China-HF) registry [J]. *J Card Fail*, 2017, 23(12): 868-875.

[5] Lahnwong S, Palee S, Apaijai N, et al. Acute dapagliflozin administration exerts cardioprotective effects in rats with cardiac ischemia/reperfusion injury[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2020, 19(1): 91.

[6] McMurray J, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(21): 1995-2008.

[7] Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(15): 1413-1424.

[8] Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials [J]. *Lancet*, 2020, 396(10254): 819-829.

[9] 中国心力衰竭中心联盟专家委员会. 心力衰竭 SGLT2 抑制剂临床应用的中国专家共识[J]. *临床心血管病杂志*, 2022, 38(8): 599-605.

[10] O'Meara E, McDonald M, Chan M, et al. CCS/CHFS Heart Failure Guidelines: Clinical Trial Update on Functional Mitral Regurgitation, SGLT2 Inhibitors, ARNI in HFpEF, and Tafamidis in Amyloidosis [J]. *Can J Cardiol*, 2020, 36(2): 159-169.

[11] 葛均波,霍勇,高秀芳,等. 改善心血管和肾脏结局的新型抗高血糖药物临床应用中国专家建议[J]. *中国循环杂志*, 2020, 35(3): 231-238.

[12] Sterne J, Savovic J, Page MJ, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials[J]. *BMJ*, 2019, 366: 14898.

[13] 刘津池,刘畅,华成舸. 随机对照试验偏倚风险评价工具 RoB2(2019 修订版)解读[J]. *中国循证医学杂志*, 2021, 21(6): 737-744.

[14] 葛龙. 可切除胃癌辅助化疗及其应答敏感基因筛选的研究[D]. 兰州大学, 2019.

[15] 陈卉卉. 三阴性乳腺癌预后预测模型的建立及不同靶向治疗方案的网络 meta 分析[D]. 浙江大学, 2020.

[16] 贾朋聪. 达格列净对老年射血分数降低的心力衰竭合并 2 型糖尿病患者的临床研究[D]. 河北医科大学, 2021.

[17] 魏云杰,王俊峰,程飞,等. 卡格列净治疗女性糖尿病伴射血分数降低的心力衰竭患者的临床疗效及其作用机制研究[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2020, 28(9): 26-29+39.

[18] 郝正阳,张彦周. 达格列净对慢性射血分数降低性心力衰竭合并 2 型糖尿病患者心功能的影响[J]. *河南医学研究*, 2021, 30(32): 5990-5994.

[19] 汤曾耀. 达格列净在射血分数降低的心力衰竭患者中的临床观察[J]. *当代医学*, 2022, 28(11): 86-88.

[20] 刘荣,张鑫,于海波,等. 达格列净对射血分数降低心

- 力衰竭并植入心脏除颤起搏器患者心功能及室性心律失常常影响[J]. 临床军医杂志, 2022, 50(5): 445-448.
- [21] 张虎, 谭伟, 阮佩, 等. 达格列净片联合麝香保心丸治疗射血分数降低心力衰竭急性发作期的临床疗效观察[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(17): 98-105.
- [22] 李先芳, 林璋. 达格列净在老年射血分数下降性心力衰竭合并 2 型糖尿病患者中的临床价值[J]. 中国医药指南, 2020, 18(35): 1-3.
- [23] 郑黄生, 周炳凤. 钠-葡萄糖协同转运蛋白-2 抑制剂治疗射血分数降低心力衰竭的疗效及预后分析[J]. 医学信息, 2021, 34(10): 92-96.
- [24] 杨攀, 张琼, 王学影. 达格列净治疗射血分数降低心衰患者的疗效观察[J]. 广西医科大学学报, 2021, 38(7): 1436-1441.
- [25] 黄瑞娜, 李日健, 黄春燕, 等. 短期使用达格列净对射血分数下降型心力衰竭合并 2 型糖尿病患者临床疗效的影响[J]. 中国药物经济学, 2022, 17(2): 98-101.
- [26] Santos-Gallego CG, Vargas-Delgado AP, Requena-Ibanez JA, et al. Randomized trial of empagliflozin in nondiabetic patients with heart failure and reduced ejection fraction[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2021, 77(3): 243-255.
- [27] Palau P, Amiguet M, Domínguez E, et al. Short-term effects of dapagliflozin on maximal functional capacity in heart failure with reduced ejection fraction(DAPA-VO2): a randomized clinical trial [J]. *Eur J Heart Fail*, 2022, 24(10): 1816-1826.
- [28] Reis J, Teixeira AR, Gonçalves AV, et al. Dapagliflozin impact on the exercise capacity of non-diabetic heart failure with reduced ejection fraction patients [J]. *J Clin Med*, 2022, 11(10).
- [29] 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.
- [30] Jensen J, Omar M, Kistorp C, et al. Twelve weeks of treatment with empagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction: A double-blinded, randomized, and placebo-controlled trial [J]. *Am Heart J*, 2020, 228: 47-56.
- [31] Lee M, Brooksbank K, Wetherall K, et al. Effect of empagliflozin on left ventricular volumes in patients with type 2 diabetes, or prediabetes, and heart failure with reduced ejection fraction(SUGAR-DM-HF)[J]. *Circulation*, 2021, 143(6): 516-525.
- [32] Abraham WT, Lindenfeld J, Ponikowski P, et al. Effect of empagliflozin on exercise ability and symptoms in heart failure patients with reduced and preserved ejection fraction, with and without type 2 diabetes[J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(6): 700-710.
- [33] Singh J, Mordi IR, Vickneson K, et al. Dapagliflozin versus placebo on left ventricular remodeling in patients with diabetes and heart failure; The REFORM Trial [J]. *Diabetes Care*, 2020, 43(6): 1356-1359.
- [34] Mordi NA, Mordi IR, Singh JS, et al. Renal and cardiovascular effects of SGLT2 inhibition in combination with loop diuretics in patients with type 2 diabetes and chronic heart failure: The RECEDE-CHF Trial [J]. *Circulation*, 2020, 142(18): 1713-1724.
- [35] 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.
- [36] Spertus JA, Birmingham MC, Nassif M, et al. The SGLT2 inhibitor canagliflozin in heart failure: the CHIEF-HF remote, patient-centered randomized trial [J]. *Nat Med*, 2022, 28(4): 809-813.
- [37] Cosentino F, Cannon CP, Cherney D, et al. Efficacy of ertugliflozin on heart failure-related events in patients with type 2 diabetes mellitus and established atherosclerotic cardiovascular disease: results of the VERTIS CV Trial [J]. *Circulation*, 2020, 142(23): 2205-2215.
- [38] 廖梦阳, 廖玉华, 余森, 等. SGLT2 抑制剂治疗心力衰竭潜在机制的新认识[J]. 临床心血管病杂志, 2022, 38(1): 1-6.
- [39] Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial [J]. *Lancet*, 2009, 373(9681): 2125-2135.
- [40] Maruyama T, Takashima H, Oguma H, et al. Canagliflozin improves erythropoiesis in diabetes patients with anemia of chronic kidney disease [J]. *Diabetes Technol Ther*, 2019, 21(12): 713-720.
- [41] Tang J, Ye L, Yan Q, et al. Effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on water and sodium metabolism [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 800490.
- [42] Curtain JP, Docherty KF, Jhund PS, et al. Effect of dapagliflozin on ventricular arrhythmias, resuscitated cardiac arrest, or sudden death in DAPA-HF [J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(36): 3727-3738.
- [43] Zhou H, Wang S, Zhu P, et al. Empagliflozin rescues diabetic myocardial microvascular injury via AMPK-mediated inhibition of mitochondrial fission [J]. *Redox Biol*, 2018, 15: 335-346.
- [44] Scheen AJ. An update on the safety of SGLT2 inhibitors [J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2019, 18(4): 295-311.
- [45] Dave CV, Schneeweiss S, Paterno E. Comparative risk of genital infections associated with sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2019, 21(2): 434-438.