

【DOI】 10.3969 / j. issn. 1671-6450. 2023. 01. 003

心血管疾病专题

SGLT-2 抑制剂干预 T2DM 主要心血管危险因素研究

荆峰, 张家立, 罗超, 宫俊龙

基金项目: 辽宁省自然科学基金资助项目(2019-ZD-0205)

作者单位: 114000 辽宁省鞍山, 鞍钢集团公司总医院心内科

通信作者: 张家立, E-mail: zjlvsmb@sohu.com

【摘要】目的 探究钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 (SGLT-2) 抑制剂对 2 型糖尿病 (T2DM) 患者主要心血管危险因素的影响。**方法** 选取 2019 年 10 月—2021 年 10 月鞍钢集团公司总医院心内科收治的 T2DM 患者 144 例作为研究对象, 按照随机数字表法分为对照组、观察组, 各 72 例。对照组采用常规治疗, 观察组在对照组基础上加用 SGLT-2 抑制剂(达格列净)治疗。比较 2 组治疗前后肥胖指标 [体质量指数 (BMI)、腰臀比 (WHR)]、血压水平 [收缩压 (SBP)、舒张压 (DBP)]、血糖指标 [空腹血糖 (FPG)、糖化血红蛋白 (HbA_{1c})、餐后 2 h 血糖 (2 hPG)]、血脂水平 [总胆固醇 (TC)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、三酰甘油 (TG)]、炎症相关因子水平 [C-反应蛋白 (CRP)、白介素-6 (IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、同型半胱氨酸 (Hcy)]、脂联素 (APN)、瘦素 (LP)、抵抗素 (resistin) 水平, 以及不良反应发生情况。**结果** 与治疗前比较, 治疗 3 个月后 2 组 BMI、WHR、SBP、DBP 水平均降低, 且观察组低于对照组 ($t/P=3.036/0.003, 4.346/ <0.001, 5.088/ <0.001, 4.225/ <0.001$); 2 组 FPG、HbA_{1c}、2 hPG 水平均降低, 且观察组低于对照组 ($t=4.323, 3.884, 4.159, P$ 均 <0.001); 2 组 TC、LDL-C、TG 水平均降低, HDL-C 水平均升高, 且观察组改善优于对照组 ($t/P=3.669/ <0.001, 3.278/0.001, 3.781/ <0.001, 2.458/0.015$); 2 组血清 CRP、IL-6、TNF- α 、Hcy 水平均降低, 且观察组均显著低于对照组 ($t/P=4.795/ <0.001, 3.325/0.001, 3.229/0.002, 4.032/ <0.001$); 2 组血清 APN 均升高, LP、resistin 水平均降低, 且观察组改善优于对照组 ($t/P=4.097/ <0.001, 5.690/ <0.001, 2.756/0.007$)。2 组不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。**结论** 在常规治疗基础上加用 SGLT-2 抑制剂可进一步控制 T2DM 主要心血管危险因素, 减轻机体炎性反应, 调节脂肪因子表达, 降低不良血管事件发生率, 且安全性良好。

【关键词】 2 型糖尿病; 钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂; 达格列净; 心血管危险因素; 炎性反应**【中图分类号】** R541; R587.1**【文献标识码】** A

Study on the main cardiovascular risk factors of SGLT-2 inhibitor intervention in T2DM Jing Feng, Zhang Jiali, Luo Chao, Gong Junlong. Department of Cardiology, General Hospital of Angang Group Corporation, Liaoning Province, Anshan 114000, China

Corresponding author: Zhang Jiali, E-mail: zjlvsmb@sohu.com

Funding program: Natural Science Foundation of Liaoning Province (2019-ZD-0205)

【Abstract】 Objective To explore the effect of sodium glucose cotransporter 2 (SGLT-2) inhibitor on major cardiovascular risk factors in type 2 diabetes (T2DM) patients. **Methods** One hundred and forty four T2DM patients admitted to the Department of Cardiology of General Hospital of Angang Steel Group from October 2019 to October 2021 were selected as the research objects, and were divided into control group and observation group according to the random number table, with 72 patients in each group. The control group was treated with routine therapy, and the observation group was treated with SGLT-2 inhibitor (dapagliflozin) on the basis of the control group. Obesity index [body mass index (BMI), waist hip ratio (WHR)], blood pressure level [systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP)], blood glucose index [fasting blood glucose (FPG), glycosylated hemoglobin (HbA_{1c}), blood glucose in 2h after meal (2hPG)], blood lipid level [total cholesterol (TC), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), triacylglycerol (TG)] Levels of inflammatory related factors [C-reactive protein (CRP), interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α), Levels of homocysteine (Hcy)], adiponectin (APN), leptin (LP), resistin, and adverse reactions. **Results** Compared with that before treatment, the levels of BMI, WHR, SBP and DBP in the two groups decreased after 3 months of treatment, and the levels in the observation group were lower than those in the control group ($t/P=3.036/0.003, 4.346/ <0.001, 5.088/ <0.001, 4.225/ <$

0.001)。The levels of FPG, HbA_{1c} and 2hPG in the two groups were lower than those in the control group ($t=4.323, 3.884, 4.159, P<0.001$)。The levels of TC, LDL-C and TG in both groups decreased, and HDL-C levels increased, and the improvement in the observation group was better than that in the control group ($t/P=3.669/<0.001, 3.278/0.001, 3.781/<0.001, 2.458/0.015$)。Serum CRP, IL-6, TNF- α , the level of Hcy in the observation group was lower than that in the control group ($t/P=4.795/<0.001, 3.325/0.001, 3.229/0.002, 4.032/<0.001$)。The serum APN in both groups increased, the levels of LP and resistin decreased, and the improvement in the observation group was better than that in the control group ($t/P=4.097/<0.001, 5.690/<0.001, 2.756/0.007$)。There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P>0.05$)。Con-
clusion The addition of SGLT-2 inhibitor on the basis of routine treatment can further control the major cardiovascular risk factors of T2DM, reduce the inflammatory reaction of the body, regulate the expression of fat factors, reduce the incidence of adverse vascular events, and has good safety.

【Key words】 Type 2 diabetes; Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors; Dagglin; Cardiovascular risk factor; Inflammation

心血管疾病(cardiovascular disease, CVD) 为 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM) 主要并发症,也是导致其残疾及死亡的主要原因, T2DM 患者存在一种及以上心血管危险因素即属于心血管疾病高风险人群^[1-3]。T2DM 合并 CVD 与多种因素有关,多数因素可通过药物干预能降低其危险因素风险^[4]。达格列净属于钠-葡萄糖协同转运蛋白 2(SGLT-2) 抑制剂,可提升葡萄糖排泄,降低血糖水平,为 T2DM 常用治疗药物。近年来研究发现, SGLT-2 抑制剂不仅具有降糖作用,还对主要心血管危险因素具有一定影响^[5]。基于此,现探究 SGLT-2 抑制剂对 T2DM 患者主要心血管危险因素的影响,以期为 T2DM 治疗提供循证依据,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2019 年 10 月—2021 年 10 月鞍钢集团公司总医院心内科收治的 T2DM 患者 144 例作为研究对象,按照随机数字表法以 1:1 比例分为对照组、观察组,各 72 例。2 组性别、年龄、体质量指数(BMI)、病程、吸烟、饮酒、合并症、T2DM 家族遗传史比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表 1。本研究经医院伦理委员会批准(20190821103),患者及家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准: ①均符合“国家基层糖尿病防治管理指南(2018)”^[6] 诊断标准; ②存在主要心血管危险因素: 肥胖($BMI\geq 24\text{ kg/m}^2$), 血糖异常[糖化血红蛋白(HbA_{1c}) $\geq 7.5\%$], 血脂异常[总胆固醇(TC) $\geq 5.2\text{ mmol/L}$ 或低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C) $\geq 3.1\text{ mmol/L}$ 或高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C) $<1.0\text{ mmol/L}$ 或三酰甘油(TG) $\geq 1.8\text{ mmol/L}$], 高血压[收缩压(SBP) $\geq 140\text{ mmHg}$ 伴或不伴舒张压(DBP) $\geq 90\text{ mmHg}$], 满足任意一项即可; ③无心肌缺血或疑似心肌缺血表现,无周围血管、脑血管事件史; ④依从性良好,均配合完成相关检查、治疗。(2) 排除

标准: ①存在冠心病患者; ②重要器官功能障碍; ③精神异常、认知障碍; ④近期存在 T2DM 急性并发症; ⑤存在免疫、血液系统疾病; ⑥伴恶性肿瘤; ⑦感染、活动性炎症反应; ⑧对本研究涉及药物过敏。

表 1 对照组与观察组 T2DM 患者临床资料比较

Tab. 1 Comparison of clinical data of T2DM patients in the control group and the observation group

项 目	对照组 ($n=72$)	观察组 ($n=72$)	t/χ^2 值	P 值
性别(男/女)	44/28	42/30	0.116	0.734
年龄($\bar{x}\pm s$, 岁)	60.85 $\pm$ 5.71	59.28 $\pm$ 5.11	1.739	0.084
BMI($\bar{x}\pm s$, kg/m^2)	25.42 $\pm$ 1.58	25.27 $\pm$ 1.52	0.581	0.563
病程($\bar{x}\pm s$, 月)	8.28 $\pm$ 1.41	8.06 $\pm$ 1.33	0.963	0.337
吸烟[例(%)]	39(54.17)	41(56.94)	0.113	0.737
饮酒[例(%)]	32(44.44)	28(38.89)	0.457	0.499
合并症[例(%)] 高血压	41(56.94)	39(54.17)	0.456	0.929
呼吸系统疾病	28(38.89)	25(34.72)	0.269	0.604
肾脏系统疾病	26(36.11)	29(40.28)	0.265	0.607
T2DM 家族遗传史[例(%)]	27(37.50)	24(33.33)	0.273	0.601

1.3 治疗方法 对照组: 根据糖尿病防治管理指南^[6] 予以运动治疗、饮食治疗等,同时根据患者情况采用口服降糖药(不包括 SGLT-2 抑制剂)或注射胰岛素治疗,他汀类或贝特类药物进行降脂,血管紧张素转化酶抑制剂、血管紧张素转化酶受体抑制剂、钙拮抗剂等降压;阿司匹林(河南永和制药有限公司)100 mg/d 口服;同时嘱咐患者戒烟、戒酒。观察组: 在对照组基础上加用 SGLT-2 抑制剂(达格列净, AstraZeneca AB 公司)5 mg/次,午餐前口服,每天 1 次。2 组均连续治疗 3 个月。

1.4 观测指标与方法

1.4.1 血压、肥胖指标检测: 于治疗前及治疗 3 个月 后上午 8:00—10:00 测量 SBP、DBP; 肥胖指标[BMI、腰臀比(WHR)]。

1.4.2 血糖指标检测: 在治疗前及治疗 3 个月后留取患者晨起空腹肘静脉血 3 ml, 以全自动生化分析仪 (美国贝克曼公司, AU5800 型) 测定空腹血糖 (FPG)、餐后 2 h 血糖 (2 hPG), 以亲和色谱层析法测定糖化血红蛋白 (HbA_{1c}) 水平。

1.4.3 血脂水平检测: 上述静脉血以全自动生化分析仪 (美国贝克曼公司, AU5800 型) 检测 TC、LDL-C、HDL-C、TG 水平。

1.4.4 血清炎症相关因子水平检测: 留取患者晨起空腹肘静脉血 4 ml, 离心留取血清, 以酶联免疫吸附法测定 C-反应蛋白 (CRP)、白介素-6 (IL-6)、肿瘤坏死因子-α (TNF-α)、同型半胱氨酸 (Hcy), 试剂盒由上海酶联生物公司提供。

1.4.5 血清脂联素 (APN)、瘦素 (LP)、抵抗素 (resistin) 水平检测: 上述血清以酶联免疫吸附法测定 APN、LP、resistin 水平, 试剂盒购自南京信帆生物公司。

1.4.6 不良反应发生情况: 记录治疗期间腹痛、腹泻、恶心呕吐、头昏眼花、心悸等不良反应。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 25.0 软件处理数据。计数资料以频数或率 (%) 表示, 组间比较采用 χ^2 检验; 正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 描述, 2 组间比较采用独立样本 *t* 检验, 组内比较采用配对 *t* 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组治疗前后肥胖指标、血压水平比较 治疗前 2 组 BMI、WHR、SBP、DBP 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗 3 个月后 2 组 BMI、WHR、SBP、DBP 均较治疗前降低, 且观察组低于对照组 ($P < 0.01$)。见表 2。

2.2 2 组治疗前后血糖指标比较 治疗前 2 组 FPG、HbA_{1c}、2 hPG 水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗 3 个月后 2 组 FPG、HbA_{1c}、2 hPG 水平均

降低, 且观察组低于对照组 ($P < 0.01$), 见表 3。

表 3 对照组与观察组 T2DM 患者治疗前后血糖指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 3 Comparison of blood glucose indicators between T2DM patients in the control group and the observation group before and after treatment

组别	时间	FPG (mmol/L)	HbA _{1c} (%)	2 hPG (mmol/L)
对照组 (<i>n</i> = 72)	治疗前	8.92 ± 0.96	8.85 ± 1.13	11.97 ± 1.67
	治疗后	7.05 ± 0.77	7.53 ± 0.68	9.58 ± 1.28
观察组 (<i>n</i> = 72)	治疗前	9.16 ± 1.11	8.69 ± 1.04	12.46 ± 1.86
	治疗后	6.53 ± 0.67	7.08 ± 0.71	8.73 ± 1.17
<i>t</i> /P 对照组内值		12.894 / <0.001	8.493 / <0.001	9.638 / <0.001
<i>t</i> /P 观察组内值		17.212 / <0.001	10.849 / <0.001	14.404 / <0.001
<i>t</i> /P 治疗后组间值		4.323 / <0.001	3.884 / <0.001	4.159 / <0.001

2.3 2 组治疗前后血脂水平比较 治疗前 2 组 TC、LDL-C、HDL-C、TG 水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗 3 个月后 2 组 TC、LDL-C、TG 水平均降低, HDL-C 水平均升高, 且观察组改善程度优于对照组 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.4 2 组治疗前后血清炎症相关因子水平比较 治疗前 2 组血清 CRP、IL-6、TNF-α、Hcy 水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗 3 个月后 2 组血清 CRP、IL-6、TNF-α、Hcy 水平均较治疗前降低, 且观察组低于对照组 ($P < 0.01$), 见表 5。

2.5 2 组治疗前后血清 APN、LP、resistin 水平比较 治疗前 2 组血清 APN、LP、resistin 水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗 3 个月后 2 组血清 APN 升高, LP、resistin 水平降低, 且观察组改善程度优于对照组 ($P < 0.05$), 见表 6。

2.6 2 组不良反应发生率比较 2 组不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.929, P = 0.335$), 见表 7。

表 2 对照组与观察组 T2DM 患者治疗前后肥胖指标、血压水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Comparison of obesity indicators and blood pressure levels of T2DM patients in the control group and the observation group before and after treatment

组别	时间	BMI (kg/m ²)	WHR	SBP (mmHg)	DBP (mmHg)
对照组 (<i>n</i> = 72)	治疗前	25.42 ± 1.58	0.91 ± 0.08	155.08 ± 11.36	91.62 ± 8.11
	治疗后	24.61 ± 1.02	0.86 ± 0.06	130.57 ± 9.09	85.46 ± 7.09
观察组 (<i>n</i> = 72)	治疗前	25.27 ± 1.52	0.93 ± 0.09	152.65 ± 9.58	89.34 ± 7.16
	治疗后	24.06 ± 1.15	0.82 ± 0.05	123.14 ± 8.42	80.53 ± 6.91
<i>t</i> /P 对照组内值		3.655 / <0.001	4.243 / <0.001	14.295 / <0.001	4.852 / <0.001
<i>t</i> /P 观察组内值		5.387 / <0.001	9.066 / <0.001	19.633 / <0.001	7.513 / <0.001
<i>t</i> /P 治疗后组间值		3.036 / 0.003	4.346 / <0.001	5.088 / <0.001	4.225 / <0.001

表 6 对照组与观察组 T2DM 患者治疗前后血清 APN、LP、resistin 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 6 Comparison of serum APN, LP and resistin levels between the control group and the observation group T2DM patients before and after treatment

组 别	时间	APN(mg/L)	LP(μ g/L)	resistin(μ g/L)
对照组 (n=72)	治疗前	3.42 $\pm$ 0.61	1.75 $\pm$ 0.42	3.09 $\pm$ 1.17
	治疗后	4.05 $\pm$ 0.94	1.55 $\pm$ 0.36	2.68 $\pm$ 1.08
观察组 (n=72)	治疗前	3.51 $\pm$ 0.52	1.81 $\pm$ 0.34	3.25 $\pm$ 1.24
	治疗后	4.87 $\pm$ 1.08	1.24 $\pm$ 0.29	2.17 $\pm$ 1.14
t/P 对照组内值		4.771 / <0.001	3.068 / <0.001	2.185 / 0.031
t/P 观察组内值		9.627 / <0.001	10.826 / <0.001	5.441 / <0.001
t/P 治疗后组间值		4.097 / <0.001	5.690 / <0.001	2.756 / 0.007

3 讨 论

T2DM 除糖代谢紊乱外,还伴有高血压、血脂紊乱、肥胖等多种致动脉粥样硬化因素,导致 CVD 发生风险明显增加,并成为影响 T2DM 患者生存时间的主要原因^[7]。T2DM 心血管危险因素包括年龄、血糖、性别、血压、血脂、肥胖等,除去性别、年龄等不可控因素,血糖、血压、血脂、肥胖等均为可控、可逆因素^[8]。因此对

以上多种危险因素综合控制对降低 CVD 发生率十分重要。

T2DM 发生 CVD 往往是多因素造成的结果,脂类代谢异常是造成动脉粥样硬化的重要因素;而长期高血糖状态下会造成心血管系统发生改变,从而增加心血管疾病风险;同样高血压可使血管内皮通透性增加导致动脉血管粥样硬化,也可增加心血管疾病风险^[9]。因此对于 T2DM 的治疗,除控制血糖外,同样需对血压、血脂等主要心血管危险因素进行控制。SGLT-2 为肾脏近曲小管上葡萄糖转运体,是保证肾脏葡萄糖稳态关键因素,抑制 SGLT-2 可降低血糖水平,但并不刺激胰岛素分泌,使低血糖风险降低;达格列净为 SGLT-2 抑制剂,通过抑制 SGLT-2,可降低尿液中葡萄糖在肾小管的重吸收,增加葡萄糖外排率,从而达到降低血糖效果^[10]。随着对 SGLT-2 抑制剂研究深入,发现其不仅能控制血糖水平,还能降低 CVD 风险^[11-14]。在一项 Meta 分析中指出 SGLT-2 抑制剂能改善 T2DM 患者长期临床结果,包括全因死亡率、不良心脑血管事件等^[15]。且欧洲心脏病学会及欧洲糖尿病研究协会

表 4 对照组与观察组 T2DM 患者治疗前后血脂水平比较 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

Tab. 4 Comparison of blood lipid levels of T2DM patients in the control group and the observation group before and after treatment

组 别	时间	TC	LDL-C	HDL-C	TG
对照组 (n=72)	治疗前	5.42 $\pm$ 1.13	3.24 $\pm$ 0.86	0.95 $\pm$ 0.26	2.34 $\pm$ 0.75
	治疗后	3.56 $\pm$ 0.70	2.51 $\pm$ 0.73	1.19 $\pm$ 0.27	1.72 $\pm$ 0.52
观察组 (n=72)	治疗前	5.51 $\pm$ 1.08	3.39 $\pm$ 0.94	0.89 $\pm$ 0.21	2.27 $\pm$ 0.61
	治疗后	3.11 $\pm$ 0.77	2.14 $\pm$ 0.62	1.38 $\pm$ 0.33	1.54 $\pm$ 0.34
t/P 对照组内值		11.873 / <0.001	5.491 / <0.001	5.433 / <0.001	5.765 / <0.001
t/P 观察组内值		15.354 / <0.001	9.419 / <0.001	10.630 / <0.001	8.870 / <0.001
t/P 治疗后组间值		3.669 / <0.001	3.278 / 0.001	3.781 / <0.001	2.458 / 0.015

表 5 对照组与观察组 T2DM 患者治疗前后血清炎症相关因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 5 Comparison of serum levels of inflammatory related factors between the control group and the observation group T2DM patients before and after treatment

组 别	时间	CRP(mg/L)	IL-6(μ g/L)	TNF- α (μ g/L)	Hcy(μ mol/L)
对照组 (n=72)	治疗前	4.33 $\pm$ 1.06	3.29 $\pm$ 0.86	7.20 $\pm$ 2.29	13.94 $\pm$ 2.41
	治疗后	3.76 $\pm$ 0.62	2.89 $\pm$ 0.62	6.49 $\pm$ 1.22	12.07 $\pm$ 1.21
观察组 (n=72)	治疗前	4.21 $\pm$ 0.92	3.41 $\pm$ 0.94	6.97 $\pm$ 2.16	13.56 $\pm$ 2.87
	治疗后	3.24 $\pm$ 0.68	2.56 $\pm$ 0.57	5.87 $\pm$ 1.08	11.18 $\pm$ 1.43
t/P 对照组内值		3.939 / <0.001	3.201 / 0.002	2.322 / 0.022	5.884 / <0.001
t/P 观察组内值		7.195 / <0.001	6.561 / <0.001	3.865 / <0.001	6.298 / <0.001
t/P 治疗后组间值		4.795 / <0.001	3.325 / 0.001	3.229 / 0.002	4.032 / <0.001

表 7 对照组观察组 T2DM 患者不良反应发生率比较 [例(%)]

Tab. 7 Comparison of adverse reaction rate of T2DM patients in the observation group of the control group

组 别	例数	腹痛	腹泻	恶心呕吐	头昏眼花	心悸	总发生率(%)
对照组	72	1(1.39)	2(2.78)	0	1(1.39)	4(5.56)	11.11
观察组	72	2(2.78)	2(2.78)	1(1.39)	1(1.39)	6(8.33)	16.67

制定的糖尿病和 CVD 指南^[16]中指出,对于 T2DM 伴 CVD 或存在高危心血管病风险者,可采用 SGLT-2 抑制剂降低心血管事件风险。以上研究均表明,SGLT-2 抑制剂可降低糖尿病患者心血管事件风险,改善长期预后。但临床关于 SGLT-2 抑制剂对 T2DM 主要心血管危险因素的干预效果的相关研究鲜有报道。基于此,本研究对 T2DM 患者采用 SGLT-2 抑制剂治疗,通过分析治疗前后主要心血管危险因素的变化发现,治疗后肥胖、血压、血脂等主要心血管危险因素均得到明显控制,且安全性良好,与 Cowie 等^[17]研究结果类似。可见 SGLT-2 抑制剂使 T2DM 患者 CVD 风险降低的原因可能归因于危险因素得到了有效控制。分析相关机制可能与以下几方面有关:(1) SGLT-2 抑制剂可通过降低血糖水平,减轻机体高血糖状态,降低血管及心肌损伤,从而抑制动脉粥样硬化及心肌纤维化,发挥降压、改善心功能作用;(2) SGLT-2 抑制剂可直接抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)活性,同时可对钠、葡萄糖共转运产生抑制作用,发挥渗透性利尿效果,间接抑制 RAAS 活性,延缓动脉粥样硬化进程,使血管内皮功能得以改善,进而发挥降压效果;(3) 由于 SGLT-2 抑制剂可使尿液中葡萄糖大量外排,而尿液外排需要消耗大量能量,能量的消耗有助于降低体质量,从而改善肥胖症状,且体质量的控制本身就具有降压效果;(4) 血糖的显著降低可使血糖过高造成的血液流动受阻、血液黏稠情况缓解,从而有助于血脂水平的改善^[18-20]。因此 SGLT-2 抑制剂可通过多种机制发挥降压、调脂、减重的作用,控制 T2DM 主要心血管危险因素,从而降低不良心血管事件的风险。

研究指出,炎症相关因子为 T2DM 患者代谢紊乱产物,在 T2DM 心血管疾病的发生、发展中具有重要作用^[21-22]。研究指出,T2DM 患者在高糖刺激下产生氧自由基,氧自由基的产生使核因子 κ B 被激活并攻击线粒体呼吸链,使线粒体功能被破坏,释放细胞死亡诱导因子,从而诱发炎症反应,导致 IL-6、TNF- α 、Hcy 等促炎因子、CRP 炎症因子释放,导致微血管损害或动脉粥样硬化,从而参与心血管疾病的发生、发展^[23-24]。因此 T2DM 的治疗在控制主要心血管危险因素前提下,调控以上炎症因子,对提升控制主要糖尿病心血管危险因素具有帮助。本研究采用 SGLT-2 抑制剂治疗后炎症因子表达明显降低,可见 SGLT-2 抑制剂能抑制炎症相关因子表达,从而有助于心血管疾病的防治。Leng 等^[25]指出,SGLT-2 抑制剂能通过抑制 NLRP3 炎性小体减轻动脉粥样硬化,这一机制可能通过活性氧-NLRP3-Caspase-1 途径抑制巨噬细胞分泌白介

素-1 β 等炎症因子有关。进一步说明了 SGLT-2 抑制剂的抗炎作用。另有研究指出,Resistin、APN、LP 为脂肪组织分泌的细胞因子,均与 T2DM 微血管病变的发生具有一定关系^[26]。Resistin 具有致肥胖作用,可通过上调黏附因子、趋化因子水平,诱导血管收缩痉挛,促使动脉粥样硬化形成;LP 可促使血管平滑肌增殖、分裂,引发内皮功能紊乱,同时还可促使血小板聚集、微血栓形成,参与心血管事件的发生;而 APN 可增加脂肪酸氧化,具有改善胰岛素抵抗、调控血管内皮细胞炎症反应、抗动脉粥样硬化等作用^[27-28]。本研究通过采用 SGLT-2 抑制剂治疗后 APN、LP、Resistin 水平均得到明显改善,由此推测 SGLT-2 抑制剂对 Resistin、APN、LP 等脂肪因子也具有一定调控作用,从而降低不良心血管事件发生率。但具体相关机制尚未明确,可作为后续研究重点。

综上所述,在常规治疗基础上加用 SGLT-2 抑制剂可进一步控制 T2DM 患者肥胖、糖脂代谢紊乱、炎症反应、高血压等主要心血管危险因素,并调节脂肪因子表达,且安全性良好。本研究严格筛查入组人群,对多种主要心血管危险因素及血清学指标详细分析,得出结论可信度高,为更多学者提供良好借鉴。

利益冲突: 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

荆峰: 设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;张家立: 实施研究过程,论文审核;罗超: 实施研究过程,统计学分析;宫俊龙: 实施研究过程,资料搜集整理

参考文献

- [1] 张牡丹,唐迅,靳丹瑶,等. 中国成年人糖尿病患病率 Meta 分析[J]. 中华流行病学杂志, 2018, 39(6): 852-857. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0254-6450. 2018. 06. 030.
- [2] Zhang DD, Tang X, Jin DY, et al. Meta-analysis of the prevalence of diabetes mellitus in Chinese adults [J]. Chin J Epidemiol, 2018, 39(6): 852-857. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0254-6450. 2018. 06. 030.
- [3] Targher G, Byrne CD. Treatment algorithm in patients with type 2 diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease or high/very high cardiovascular risk [J]. Eur Heart J, 2020, 41(2): 331. DOI: 10. 1093/eurheartj/ehz831.
- [4] Schernthaner G, Shehadeh N, Ametov AS, et al. Worldwide inertia to the use of cardiorenal protective glucose-lowering drugs (SGLT2i and GLP-1 RA) in high-risk patients with type 2 diabetes [J]. Cardiovasc Diabetol, 2020, 19(1): 185. DOI: 10. 1186/s12933-020-01154-w.
- [5] 陈伟, 黄明, 高航. 糖尿病患者颈动脉超声参数与 FRS 评分在评估动脉粥样硬化性心血管疾病中的价值[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2022, 14(3): 330-332. DOI: 10. 3969/j. issn. 1674-4055. 2022. 03. 18.
- [6] Chen W, Huang M, Gao H. Value of carotid ultrasound parameters

- and FRS score in the evaluation of atherosclerotic cardiovascular disease in patients with diabetes mellitus [J]. Chinese Journal of Evidence-Based Cardiovascular Medicine, 2022, 14 (3) : 330-332. DOI: 10.3969 / j. i. ISSN. 1674-4055. 2022. 03. 18.
- [5] 吴桃梨, 郭行端. SGLT2 抑制剂对心血管疾病预防作用的研究进展 [J]. 中国临床研究, 2022, 35 (2) : 276-278, 283. DOI: 10.13429/j. cnki. cjr. 2022. 02. 030.
Wu TL, Guo XD. SGLT2 inhibitors on cardiovascular disease research progress of protection [J]. Journal of Chinese Clinical Research, 2022, 35 (2) : 276-278, 283. DOI: 10.13429 / j. carol carroll nki CJCR. 2022. 02. 030.
- [6] 中华医学会糖尿病学分会, 国家基层糖尿病防治管理办公室. 国家基层糖尿病防治管理指南 (2018) [J]. 中华内科杂志, 2018, 57 (12) : 885-893. DOI: 10.3760/cma. j. issn. 0578-4426. 2018. 12. 003.
Diabetes Society of Chinese Medical Association, National Primary Diabetes Prevention and Management Office. National diabetes prevention and management at the grass-roots level guide (2018) [J]. Chinese internal medicine, 2018, 57 (12) : 885-893. DOI: 10.3760 / cma. J. i. ISSN. 0578-4426. 2018. 12. 003.
- [7] Tentolouris A, Vlachakis P, Tzeravini E, et al. SGLT2 inhibitors: A review of their antidiabetic and cardioprotective effects [J]. Int J Environ Res Public Health, 2019, 16 (16) : 2965. DOI: 10.3390/ijerph16162965.
- [8] 张伟, 韩洁, 孙茜, 等. 血清 lncRNA GAS5 水平与 2 型糖尿病患者心血管疾病风险的相关性 [J]. 分子诊断与治疗杂志, 2022, 14 (6) : 1060-1063, 1067. DOI: 10.3969/j. issn. 1674-6929. 2022. 06. 040.
Zhang W, Han J, Sun Q, et al. Correlation between serum lncRNA GAS5 level and risk of cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus [J]. Molecular Diagnosis and Treatment of Journal, 2022, 14 (6) : 1060-1063, 1067. DOI: 10.3969 / j. issn. 1674-6929. 2022. 06. 040.
- [9] 张雪莲, 袁申元, 万钢, 等. 2926 例 2 型糖尿病患者社区综合干预 9 年心血管风险的变化 [J]. 中国全科医学, 2021, 24 (10) : 1242-1248. DOI: 10.12114/j. issn. 1007-9572. 2021. 00. 102.
Zhang XL, Yuan SY, Wan G, et al. Changes of cardiovascular risk in 2926 patients with type 2 diabetes mellitus after 9-year community comprehensive intervention [J]. China General Medicine, 2021, 24 (10) : 1242-1248. DOI: 10.12114 / j. issn. 1007-9572. 2021. 00. 102.
- [10] 马翠, 戴霞, 黄志碧, 等. 壮族 2 型糖尿病患者并发心血管疾病的相关因素分析 [J]. 中国现代医学杂志, 2020, 30 (7) : 72-76. DOI: 10.3969/j. issn. 1005-8982. 2020. 07. 015.
Ma C, Dai X, Huang ZB, et al. Zhuang patients with type 2 diabetes complicated with cardiovascular disease related factors analysis [J]. Chinese Journal of Modern Medicine, 2020, 30 (7) : 72-76. DOI: 10.3969/j. issn. 1005-8982. 2020. 07. 015.
- [11] Filion KB, Lix LM, Yu OH, et al. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and risk of major adverse cardiovascular events: multi-database retrospective cohort study [J]. BMJ, 2020, 370 (1) : 3342. DOI: 10.1136/bmj. m3342.
- [12] 张茜, 王战建, 周亚茹, 等. 2022 版《中国老年 2 型糖尿病防治临床指南》专家解读 [J]. 疑难病杂志, 2022, 21 (5) : 445-449. DOI: 10.3969/j. issn. 1671-6450. 2022. 05. 001.
- [13] 蔡静, 赵志刚, 郑志魁, 等. 津力达颗粒联合利拉鲁肽治疗 2 型糖尿病合并代谢相关脂肪性肝病的临床疗效 [J]. 疑难病杂志, 2022, 21 (4) : 399-403. DOI: 10.3969/j. issn. 1671-6450. 2022. 04. 013.
Cai J, Zhao ZG, Zheng ZK, et al. Clinical efficacy of Jinlida granules combined with liraglutide in the treatment of type 2 diabetes mellitus complicated with metabolic-related fatty liver disease [J]. Chin J Diffic and Compl Cas, 2022, 21 (4) : 399-403. DOI: 10.3969/j. issn. 1671-6450. 2022. 04. 013.
- [14] 张涛, 邵清森. 钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂在 2 型糖尿病合并高血压患者中应用的研究进展 [J]. 中国医药, 2022, 17 (1) : 140-143. DOI: 10.3760/j. issn. 1673-4777. 2022. 01. 033.
Zhang T, Shao QM. Research progress of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus complicated with hypertension [J]. China Medicine, 2022, 17 (1) : 140-143. DOI: 10.3760/j. issn. 1673-4777. 2022. 01. 033.
- [15] Täger T, Atar D, Agewall S, et al. Comparative efficacy of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT2i) for cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: A systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials [J]. Heart Fail Rev, 2021, 26 (6) : 1421-1435. DOI: 10.1007/s10741-020-09954-8.
- [16] Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD [J]. Eur Heart J, 2020, 41 (2) : 255-323. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz486.
- [17] Cowie MR, Fisher M. SGLT2 inhibitors: mechanisms of cardiovascular benefit beyond glycaemic control [J]. Nat Rev Cardiol, 2020, 17 (12) : 761-772. DOI: 10.1038/s41569-020-0406-8.
- [18] 贾若楠, 刘伟静, 徐亚伟, 等. 钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂在心血管疾病治疗领域的研究进展 [J]. 中国心血管病研究, 2022, 20 (1) : 84-90. DOI: 10.3969/j. issn. 1672-5301. 2022. 01. 016.
Jia RN, Liu WJ, Xu YW, et al. Research progress of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor in the treatment of cardiovascular diseases [J]. Chinese Cardiovascular Disease Research, 2022, 20 (1) : 84-90. DOI: 10.3969/j. issn. 1672-5301. 2022. 01. 016.
- [19] 马佳, 邓洁, 杨莉, 等. 肥胖及糖尿病前期并发高尿酸血症患者血清内皮/炎症因子表达水平相关性 [J]. 疑难病杂志, 2022, 21 (4) : 394-398, 409. DOI: 10.3969/j. issn. 1671-6450. 2022. 04. 012.
Ma J, Deng J, Yang L, et al. Correlation between obesity and prediabetes complicated with hyperuricemia and serum endothelial/inflammatory factor expression levels [J]. Chin J Diffic and Compl Cas, 2022, 21 (4) : 394-398, 409. DOI: 10.3969/j. issn. 1671-6450. 2022. 04. 012.
- [20] 董俐, 罗晓红, 万东君, 等. 血清骨膜蛋白水平与 2 型糖尿病合并动脉粥样硬化性心血管疾病的相关性分析 [J]. 中国医药, 2022, 17 (4) : 530-534. DOI: 10.3760/j. issn. 1673-4777. 2022.

- 04.013.
- Dong L, Luo XH, Wan DJ, et al. Relationship between the level of serum periosteal protein and type 2 diabetes mellitus complicated with atherosclerotic cardiovascular diseases [J]. China Medicine, 2022, 17(4): 530-534. DOI: 10.3760/j. issn. 1673-4777. 2022. 04. 013.
- [21] 庄儒麟, 周晓慧. 干预炎症反应改善糖尿病心肌病的作用研究进展 [J]. 中国循环杂志, 2018, 33(11): 1128-1130. DOI: 10.3969/j. issn. 1000-3614. 2018. 11. 020.
- Zhuang RL, Zhou XH. Intervention in the inflammatory response to improve the effect of diabetic cardiomyopathy research progress [J]. Chinese Journal of Cycle, 2018(11): 1128-1130. DOI: 10.3969/j. issn. 1000-3614. 2018. 11. 020.
- [22] 李小娥, 庞娟娟, 张尊磊, 等. 钠-葡萄糖耦联转运体-2 抑制剂对 2 型糖尿病患者血尿酸影响的研究进展 [J]. 中国医药导报, 2022, 19(18): 42-45.
- Li XE, Pang JJ, Zhang ZL, et al. Progress in the study of the effect of sodium-glucose linked transporter-2 inhibitor on blood uric acid in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. China Medical Herald, 2022, 19(18): 42-45.
- [23] 李居一, 张媛媛, 倪英群, 等. 利拉鲁肽对 2 型糖尿病患者胰岛功能、炎症状态及心血管危险因素的影响 [J]. 湖南师范大学学报: 医学版, 2019, 16(5): 190-192. DOI: 10.3969/j. issn. 1673-016X. 2019. 05. 059.
- Li JY, Zhang YY, Ni YQ, et al. Effects of liraglutide on islet function, inflammatory status and cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. Journal of Hunan Normal University: Medical Edition, 2019, 16(5): 190-192. DOI: 10.3969 / j. issn. 1673-016X. 2019. 05. 059.
- [24] 黄保荣, 黄席敏, 陶翠华, 等. 妊娠期糖尿病患者血清炎症因子、同型半胱氨酸、胱抑素 C 水平与胰岛素抵抗关系 [J]. 中国计划生育学杂志, 2021, 29(11): 2403-2407. DOI: 10.3969/j. issn. 1004-8189. 2021. 11. 034.
- Huang BR, Huang XM, Tao CH, et al. Relationship between serum inflammatory factors, homocysteine and cystatin C levels and insulin resistance in patients with gestational diabetes mellitus [J]. Chinese Journal of Family Planning, 2021, 29(11): 2403-2407. DOI: 10.3969/J. ISSN. 1004-8111.
- [25] Leng W, Ouyang X, Lei X, et al. The SGLT-2 inhibitor dapagliflozin has a therapeutic effect on atherosclerosis in diabetic ApoE-/-mice [J]. Mediators Inflamm, 2016, 2016: 6305735. DOI: 10.1155/2016/6305735.
- [26] 王立坤, 杨占清, 张军, 等. 2 型糖尿病患者血清抵抗素、瘦素、脂联素水平与微血管病变的关系 [J]. 重庆医学, 2017, 46(16): 2200-2203. DOI: 10.3969/j. issn. 1671-8348. 2017. 16. 012.
- Wang LK, Yang ZQ, Zhang J, et al. Relationship between serum resistin, leptin, adiponectin levels and microangiopathy in type 2 diabetes mellitus [J]. Chongqing medicine, 2017, 46(16): 2200-2203. DOI: 10.3969 / j. issn. 1671-8348. 2017. 16. 012.
- [27] 柯旋. 脂肪因子在糖尿病心肌病中的作用研究进展 [J]. 医学研究生学报, 2019, 32(3): 326-330. DOI: 10.16571/j. cnki. 1008-8199. 2019. 03. 021.
- Ke X. The role of fat factor in diabetic cardiomyopathy research progress [J]. Journal of Medical Graduate Students, 2019, 32(3): 326-330. DOI: 10.16571 / j. carol carroll nki. 1008-8199. 2019. 03. 021.
- [28] 丁玉兰, 罗丽娅, 魏在荣, 等. 2 型糖尿病患者血清脂联素、25 羟维生素 D、血脂与下肢血管病变关系的研究 [J]. 中国糖尿病杂志, 2018, 26(11): 885-889.
- Ding YL, Luo LY, Wei ZR, et al. Study on the relationship between serum adiponectin, 25 hydroxyvitamin D, blood lipids and lower limb vascular disease in patients with type 2 diabetes [J]. Chinese Journal of diabetes, 2018, 26(11): 885-889.

(收稿日期: 2022-09-27)

(上接 13 页)

- [29] 白宇, 尹德春. 高功率短时程消融在心房颤动治疗应用的研究进展 [J]. 疑难病杂志, 2021, 20(4): 410-413. DOI: 10.3969/j. issn. 1671-6450. 2021. 04. 020.
- Bau Y, Yin DC. Research progress of high-power short-term ablation in the treatment of atrial fibrillation [J]. Chin J Diffic and Compl Cas, 2021, 20(4): 410-413. DOI: 10.3969/j. issn. 1671-6450. 2021. 04. 020.
- [30] 田洁, 张臣, 赵蕾, 等. 心脏磁共振特征追踪技术对心房颤动患者经导管射频消融术后复发的预测价值 [J]. 疑难病杂志, 2021, 20(12): 1220-1223, 1233. DOI: 10.3969/j. issn. 1671-6450. 2021. 12. 008.
- Tian J, Zhanng C, Zhao L, et al. The prediction value of cardiac magnetic resonance feature tracking in patients with atrial fibrillation after radiofrequency catheter ablation [J]. Chin J Diffic and Compl Cas, 2021, 20(12): 1220-1223, 1233. DOI: 10.3969/j. issn. 1671-6450. 2021. 12. 008.
- [31] 胡昊, 唐海沁, 李洁华, 等. 参松养心胶囊抗心律失常的疗效和安全性系统评价 [J]. 中国循证医学杂志, 2011, 11(2): 168-173. DOI: 10.3969/j. issn. 1672-2531. 2011. 02. 010.
- Hu H, Tang HQ, Li JH, et al. Efficacy and safety of Shensong Yangxin capsule for cardiac arrhythmia: A systematic review [J]. Chinese Journal of Evidence-Based Medicine, 2011, 11(2): 168-173. DOI: 10.3969/j. issn. 1672-2531. 2011. 02. 010.
- [32] 周国忠, 欧阳松, 侯月梅, 等. 参松养心胶囊对快速心房起搏兔房颤电生理的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(17): 4241-4244. DOI: 10.3969/j. issn. 1005-9202. 2022. 17. 031.
- Zhou GZ, Ouyang S, Hou YM, et al. Electrophysiological effects of Shensong Yangxin capsule in rapid atrial pacing rabbit fibrillation [J]. Chinese Journal of Gerontology, 2022, 42(17): 4241-4244. DOI: 10.3969/j. issn. 1005-9202. 2022. 17. 031.
- [33] 张莉, 汪莲开, 陈世健, 等. 参松养心胶囊对糖尿病大鼠心房重构及心律失常的影响 [J]. 中成药, 2015, 37(12): 2573-2578. DOI: 10.3969/j. issn. 1001-4528. 2015. 12. 001.
- Zhang L, Wang LK, Chen SJ, et al. Effects of Shensong Yangxin Capsules on atrial remodeling and arrhythmia in rat with diabetes mellitus [J]. Chinese Traditional Patent Medicine, 2015, 37(12): 2573-2578. DOI: 10.3969/j. issn. 1001-4528. 2015. 12. 001.

(收稿日期: 2022-08-03)