

# SGLT2 抑制剂治疗心力衰竭疗效的系统评价\*

王小波 郑在勇 吕明明 秦丹 胡厚祥

(川北医学院附属医院, 四川 南充 637000)

**【摘要】** **目的** 系统评价 SGLT2 抑制剂治疗心力衰竭的疗效。**方法** 利用计算机对中国知网数据库(CNKI)、万方数据资源库、维普期刊资源库、中国生物医学文献服务系统(CBM)、Pubmed、Cochrane Library、Embase 等进行检索, 对符合纳入、排除标准的 SGLT2 抑制剂治疗心力衰竭的随机对照试验(RCT)研究文献进行筛选, 纳入文献 8 篇(英文 5 篇, 中文 3 篇), 共计病例数 9264 例。两人独立评估及数据提取后, 用 Jadad 量表进行质量评价, 使用 RevMan5.3 软件对提取的有效数据进行系统评价。**结果** 疗效分析: 因心力衰竭住院率[OR=0.68, 95%CI(0.60, 0.77), Z=6.02, P<0.00001]、全因死亡率[OR=0.85, 95%CI(0.75, 0.97), Z=2.51, P=0.01]、复合指标(因心力衰竭住院率或心血管死亡)[OR=0.77, 95%CI(0.69, 0.86), Z=4.84, P<0.00001]、左室射血分数[MD=-2.26, 95%CI(-3.80, -0.71), Z=2.86, P=0.004]。**结论** SGLT2 抑制剂能明显降低心力衰竭患者全因死亡率, 减少因心力衰竭住院风险及心血管死亡事件, 改善左室射血分数数值, 但本研究纳入的研究文献数量有限, 各研究间样本总量差距较大, 故需要更多的临床研究及真实数据来验证这一结果。

**【关键词】** SGLT2 抑制剂; 心力衰竭; 随机对照试验; 系统评价

**【中图分类号】** R541.6<sup>+</sup>1 **【文献标志码】** A **DOI:**10.3969/j.issn.1672-3511.2022.03.017

## The efficacy of SGLT2 inhibitors in the treatment of heart failure: a systematic review

WANG Xiaobo, ZHENG Zaiyong, LYU Mingming, QIN Dan, HU Houxiang

(The Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 63700, Sichuan, China)

**【Abstract】** **Objective** To systematically evaluate SGLT2 inhibitors in the treatment of heart failure. **Methods** A systematic search on randomized controlled trial data in CNKI, Wanfang databases, Weipu journal resources databases, CBM, Pubmed, Cochrane Library, Embase, was performed. Two reviewers extracted data independently, and used Reviewer Manager Software(RevMan5.3) for statistical analysis. **Results** Eight studies (5 English papers, 3 Chinese papers) with 9264 patients were included in the systematic review. Clinical efficacy analysis showed that hospitalization rate for heart failure[OR=0.68, 95%CI(0.60-0.77), Z=6.02, P<0.00001]; all-cause mortality[OR=0.85, 95%CI(0.75-0.97), Z=2.51, P=0.01]; Composite index( hospitalization rate for heart failure or cardiovascular mortality)[OR=0.77, 95%CI(0.69-0.86), Z=4.84, P<0.00001]; left ventricular ejection fraction[MD=-2.26, 95%CI(-3.80, -0.71), Z=2.86, P=0.004]. **Conclusion** SGLT2 inhibitors can significantly reduce the all-cause mortality of patients with heart failure, reduce the hospitalization risk and cardiovascular death events due to heart failure, and improve left ventricular ejection fraction. However, the number of included research literature is limited, and the total sample size of each study is large. Therefore, more clinical studies and real world data are needed to verify this result.

**【Key words】** SGLT2 inhibitors; Heart failure; Randomized controlled trial; Systematic review

**基金项目:** 四川省科技厅项目(21YYJC2083); 南充市市校科技战略合作项目(18SXHZ0545, 18SXHZ0454, 19SXHZ0218)

**通信作者:** 胡厚祥, E-mail: hhxiang17@163.com

**引用本文:** 王小波, 郑在勇, 吕明明, 等. SGLT2 抑制剂治疗心力衰竭疗效的系统评价[J]. 西部医学, 2022, 34(3): 406-410. DOI:10.3969/j.issn.1672-3511.2022.03.017

心力衰竭(Heart failure, HF)<sup>[1]</sup>是各种心脏疾病的终末阶段, 具有极高的死亡率, 近年来其发病率随着年龄增长呈明显上升趋势。目前治疗心力衰竭的方法很多, 但其仍是导致全球住院率和死亡率逐年升高的主要原因, 严重影响人类的生活质量<sup>[2-3]</sup>。因此,

寻找全新、更有效的治疗方法已成为当前心力衰竭研究的热点。钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 (Sodium-dependent glucose transporters 2, SGLT2) 抑制剂, 又称 SGLT2 抑制剂, 是一类新型降血糖药物, 可抑制葡萄糖在肾脏的重吸收, 使过量的葡萄糖随尿液排出, 从而降低血糖<sup>[4-7]</sup>。近年来, 在使用 SGLT2 抑制剂治疗基础上进行的大型随机安慰剂对照试验结果显示, SGLT2 抑制剂可减少心力衰竭的住院率及死亡率<sup>[8-13]</sup>。为了寻求更客观临床循证医学证据, 本研究纳入研究 SGLT-2 治疗心力衰竭疗效的随机对照试验 (RCT) 文献, 并对文献进行系统评价, 旨在对心力衰竭患者的治疗策略提供新的临床参考。

## 1 资料与方法

1.1 检索策略 检索已经公开发表的 SGLT2 抑制剂治疗心力衰竭的随机对照试验研究文献。中文检索: 中国生物医学文献服务系统 (CBM)、万方数据资源库、维普期刊资源库、中国知网数据库 (CNKI); 外文检索: Pubmed、Cochrane Library、Embase; 文献发表时间无限制。

1.2 纳入、排除标准 纳入标准: ①符合心力衰竭诊断标准或者纽约心脏协会心功能分级 I-IV 级的心衰患者。②年龄  $\geq 40$  岁。③各种心脑血管疾病均按照最合适的治疗方案治疗中。研究文献类型: 前瞻性的随机对照临床试验, 每个研究均采用盲法分组, 分为治疗组和对照组。研究干预措施: 治疗组使用 SGLT2 抑制剂组, 对照组使用安慰剂组。结局指标: 因心力衰竭住院率 (因急性心力衰竭非计划就诊患者同样纳入)、复合指标 (因心力衰竭住院率或心血管死亡率)、全因死亡率、左室射血分数。排除标准: ①重复的试验研究及其数据重叠, 反复发表的文献。②无法提取资料或资料不全的文献。③结局指标未发生的文献。④非中、英文文献。⑤排除生存预期较短、心源性休克或合并严重肝肾损害、严重免疫性疾病及恶性肿瘤等疾病。

1.3 文献质量控制 采用改良的 Jadad 量表进行文献质量评价, 1~3 分为低质量, 4~7 分为高质量。随机序列的产生: 恰当 (2 分), 不清楚 (1 分), 不恰当 (0 分)。随机化隐藏: 恰当 (2 分), 不清楚 (1 分), 不恰当 (0 分)。盲法: 恰当 (2 分), 不清楚 (1 分), 不恰当 (0 分)。撤出与退出: 描述 (1 分), 未描述 (0 分)。

1.4 文献筛选与数据提取 利用计算机进行文献检索, 由两人通过审阅文章的题目、摘要, 以及通读全文的方式, 严格根据纳入和排除标准进行筛选。对所有文献进行逐层筛选, 此过程由两人完成, 并独立判定, 将所有纳入文献提取到的数据交叉进行核对。所提取的主要内容: ①一般资料: 作者、题目、文献出处、发表时间。②研究特征: 研究对象的年龄、性别情况以及基线水平、治疗组和对照组的干预措施、随访时间。③结局指标: 因心力衰竭住院率、全因死亡率、复合指标 (因心力衰竭住院率或心血管死亡率)、左室射血分数。

1.5 统计学分析 采用 Revman 5.3 软件进行统计学分析, 计数资料采用比值比 (OR) 及其 95% CI 作为效应分析统计量。数据统计分析后进行异质性检验, 各研究间无统计学异质性 ( $P > 0.1, I^2 < 50\%$ ), 采用固定效应模型对其进行系统评价。若各研究间存在统计学异质性 ( $P \leq 0.1, I^2 \geq 50\%$ ), 首先对异质性来源进行分析, 对排除临床异质性的各研究结果采用随机效应模型进行系统评价, 否则进行描述性分析。

## 2 结果

2.1 文献检索结果 初步检索到有关的文献共 431 篇 (中文 22 篇, 外文 409 篇), 经过重复逐层筛选过后, 最终纳入了 8 篇随机对照试验研究 (英文 5 篇, 中文 3 篇)。总共纳入心力衰竭患者病例数 9264 例。

2.2 文献的质量评价 根据改良的 Jadad 量表的评分标准, 纳入的 8 篇<sup>[2, 14-20]</sup> 文献均属于高质量研究文献, 见表 1。

表 1 纳入文献的质量评价

Table 1 The quality evaluation of the included studies

文献	随机序列产生	随机化隐藏	盲法	失访或退出	计分(分)
Kevin Damman	恰当(2分)	恰当(2分)	恰当(2分)	有(1分)	7
Jesper Jensen	恰当(2分)	恰当(2分)	恰当(2分)	有(1分)	7
J. J. V. McMurray	恰当(2分)	恰当(2分)	恰当(2分)	有(1分)	7
M. Packer	恰当(2分)	恰当(2分)	恰当(2分)	有(1分)	7
Michael E. Nassif	不清楚(1分)	恰当(2分)	恰当(2分)	有(1分)	6
戴日新	恰当(2分)	不清楚(1分)	不清楚(1分)	有(1分)	5
吴超扬	恰当(2分)	不清楚(1分)	不清楚(1分)	有(1分)	5
郝慧芳	恰当(2分)	不清楚(1分)	不清楚(1分)	有(1分)	5

2.3 纳入文献的一般特征 纳入文献包括了人群年龄、性别等信息, 且各组基线水平差异无统计学意义

(均  $P > 0.05$ ), 见表 2。

表 2 纳入文献的一般特征

Table 2 The basic characteristics of the included studies

文献	纳入例数(T/C)	年龄(T/C)	男(T/C)	干预措施(T/C)	结局指标
Kevin Damman	40/39	79(73~83)/73(61~83)	24/29	恩格列净/安慰剂	①
Jesper Jensen	95/95	64(57~73)/63(55~72)	79/83	恩格列净/安慰剂	①②③
J. J. V. McMurray	2373/2371	66.2±11.0/66.5±10.8	1809/1826	达格列净/安慰剂	①②③
M. Packer	1863/1867	67.2±10.8/66.5±11.2	1426/1411	恩格列净/安慰剂	①②③
Michael E. Nassif	131/132	62.2±11.0/60.4±12.0	95/98	恩格列净/安慰剂	①②③
戴日新	24/26	67±6.8/66±7.1	16/17	达格列净/安慰剂	④
吴超扬	40/40	57.54±3.05/58.28±1.82	21/22	达格列净/西格列汀	④
郝慧芳	64/64	67.29±5.56/67.35±6.14	35/39	卡格列净/-	④

注:T/C:治疗组/对照组;结局指标:①因心力衰竭住院,②因心力衰竭住院或心血管死亡,③全因死亡,④左室射血分数

2.4 系统评价结果

2.4.1 因心力衰竭住院率 5 篇研究文献<sup>[2,14-16,18]</sup>,共 9006 例患者,根据纳入该项指标的系统评价结果显示,各研究之间无统计学异质性 ( $I^2 = 0, P <$

0.00001),故采用固定效应模型对其进行分析,治疗组(SGLT2 抑制剂)因心力衰竭住院率低于对照组(安慰剂),差异有统计学意义[OR=0.68,95%CI(0.60,0.77),Z=6.02,P<0.00001],见图 1。

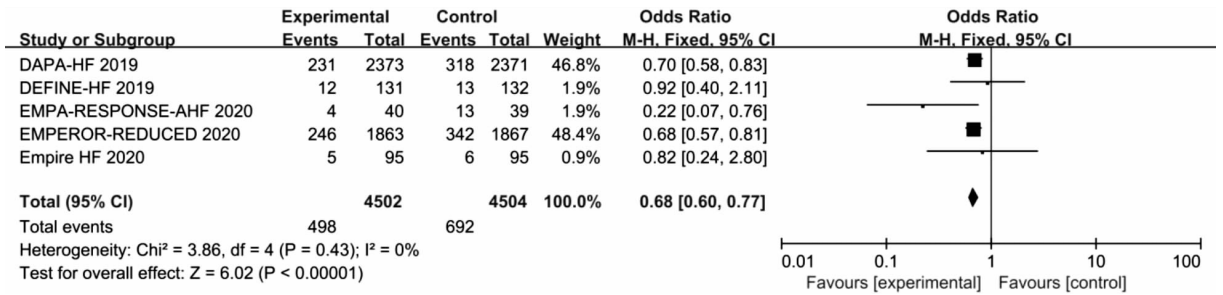


图 1 治疗组与对照组因心力衰竭住院率对比森林图

Figure 1 Comparison of hospitalization rate for heart failure between the experimental group and the control group

2.4.2 复合指标 4 篇研究文献<sup>[2,15-16,18]</sup>共 8927 例患者,根据纳入该项指标的系统评价结果显示,各研究之间无统计学异质性 ( $I^2 = 0, P < 0.00001$ ),故采用固定效应模型对其进行分析,治疗组(SGLT2 抑制剂)

复合指标低于对照组(安慰剂),差异有统计学意义[OR=0.77,95%CI(0.69,0.86),Z=4.84,P<0.00001],见图 2。

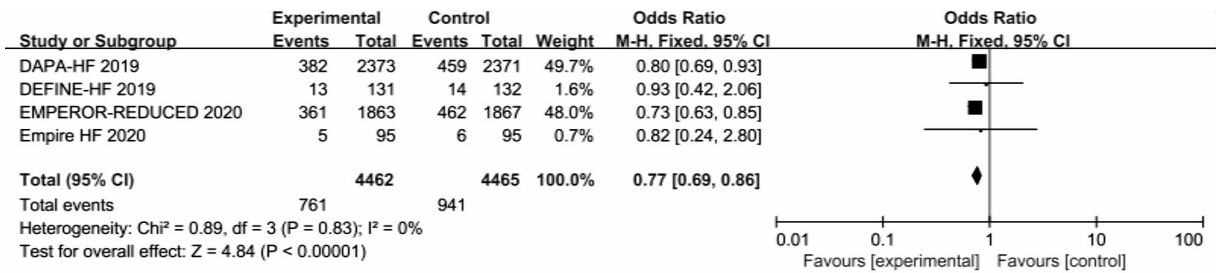


图 2 治疗组与对照组因心力衰竭住院率或心血管死亡率对比森林图

Figure 2 Comparison of hospitalization rate for heart failure or cardiovascular mortality between the experimental group and the control group

2.4.3 全因死亡率 4 篇研究文献<sup>[2,15-16,18]</sup>共 8816 例患者,根据纳入该项指标的 Meta 分析结果显示,各研究之间无明显统计学异质性 ( $I^2 = 47%, P = 0.13$ ),故采用固定效应模型对其进行分析,治疗组(SGLT2 抑制剂)全因死亡率低于对照组(安慰剂),差异有统计学意义[OR=0.85,95%CI(0.75,0.97),Z=2.51,P=0.01],见图 3。

2.4.4 左室射血分数 3 篇研究文献<sup>[17,19-20]</sup>共 258 例患者,根据纳入该项指标的系统评价结果显示,各研究之间无明显统计学异质性 ( $I^2 = 41%, P = 0.18$ ),故采用固定效应模型对其进行分析,治疗组(SGLT2 抑制剂)左室射血分数较对照组(安慰剂)升高更显著,差异有统计学意义[MD=-2.26,95%CI(-3.80,-0.71),Z=2.86,P=0.004],见图 4。

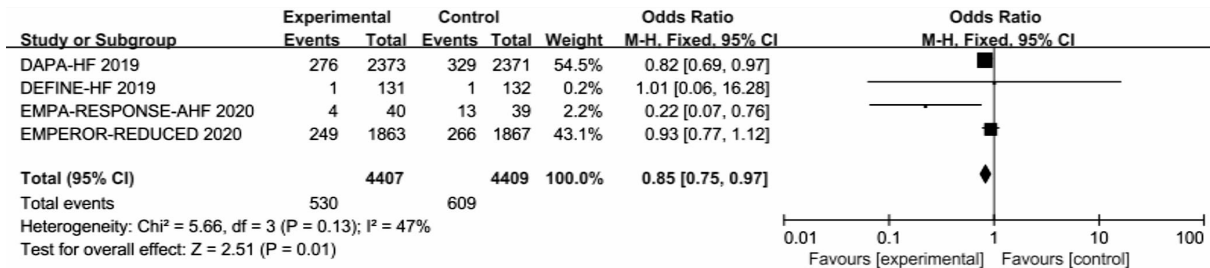


图 3 治疗组与对照组全因死亡率对比森林图

Figure 3 Comparison of all cause mortality between the experimental group and the control group

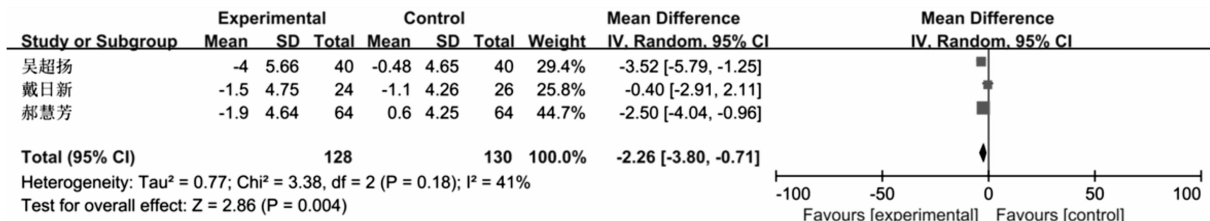


图 4 治疗组与对照组左室射血分数对比森林图

Figure 4 Comparison of left ventricular ejection fraction between the experimental group and the control group

2.4.5 发表偏倚分析 使用 Revman5.3 软件绘制漏斗图进行发表偏倚检验(图 5)。结果显示,研究点左右分布基本对称,且均在两斜线围成的区域内部。但研究数量较少,研究检验数少导致整体检验效能不佳,难以全面准确评估漏斗图的对称性。

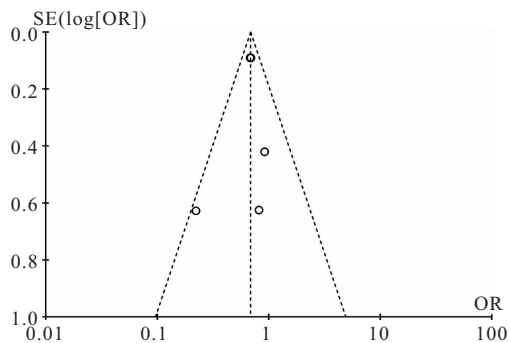


图 5 因心衰住院率漏斗图

Figure 5 Funnel chart of hospitalization rate for heart failure

### 3 讨论

各种心血管疾病的终末阶段,都有导致心力衰竭的风险,严重影响人类的生存质量<sup>[21-23]</sup>。SGLT2 抑制剂不仅能改善心力衰竭患者生活质量,减少心血管死亡率,甚至能有效减少全因死亡率<sup>[8-11]</sup>。加拿大心血管协会公布的 2017 版心力衰竭指南中已经推荐将 SGLT2 抑制剂用于治疗 2 型糖尿病合并心力衰竭的患者。加拿大心血管协会于 2020 年更新的指南中指出,SGLT2 抑制剂不仅推荐用于 2 型糖尿病伴有左室射血分数降低的轻中度心力衰竭患者,以改善生活质量和症状(强烈推荐)<sup>[24-26]</sup>。而且推荐轻中度心力衰

竭未合并有糖尿病的患者使用 SGLT2 抑制剂(有条件推荐)。对年龄>50 岁,有动脉粥样硬化等危险因素的 2 型糖尿病患者,可以降低因心力衰竭住院的风险(强烈推荐)<sup>[27-28]</sup>。

本研究不足之处:①虽然纳入的文献中有 2 篇大型设计良好的随机对照试验,但其余 6 篇均为样本量较小的随机对照试验,可能有选择性偏倚等存在。②本研究仅仅纳入了中英文文献,未检索其他语种及灰色文献,可能存在发表偏倚等。③本研究纳入的文献数量有限,各研究间样本总量差距较大,可能会影响最终结果的真实性和可靠性。④纳入的男性患者居多,女性患者较少,且 SGLT2 抑制剂干预时长不统一,可能会影响数据结果的可靠性。

### 4 结论

对于心力衰竭的患者,无论其是否合并有 2 型糖尿病,SGLT 抑制剂治疗心力衰竭的疗效显著,可降低患者因心力衰竭住院率、全因死亡率,改善左室射血分数等。因此,可在标准治疗心力衰竭的基础上加用 SGLT2 抑制剂作为新的治疗手段。

### 【参考文献】

- [1] 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.
- [2] JENSEN J, MASSAR O, CAROLINE K, 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(10):47-56.
- [3] 吕晨燕,姜得悦,高迎,等. 服用达格列净的 2 型糖尿病合并慢性

- 心力衰竭患者左心室舒张功能改变的观察[J]. 中国糖尿病杂志, 2020, 28(3): 190-192.
- [4] BRENDON L N, TAMARA Y, BRUCE N, *et al.* SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis[J]. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 2019, 7(11): 845-854.
- [5] 刘德平. 钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂在心力衰竭中的作用[J]. 中国心血管杂志, 2020, 25(1): 1-3.
- [6] RADICA Z A, J J EMILY, R T KATHERINE. SGLT2 Inhibition for the Prevention and Treatment of Diabetic Kidney Disease: A Review[J]. *American Journal of Kidney Diseases*, 2018, 72(2): 266-277.
- [7] JABBOUR S A, HARDY E, AHMED A, *et al.* Safety and Efficacy of Exenatide Once Weekly Plus Dapagliflozin Once Daily Versus Exenatide or Dapagliflozin Alone in Patients With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled With Metformin Monotherapy: 52-Week Results of the DURATION-8 Randomized Controlled Trial[J]. *Diabetes care*, 2018, 41(10): 2136-2146.
- [8] 路晨阳, 贺秀, 景娜, 等. SGLT2 抑制剂对心力衰竭的影响[J]. 西部医学, 2019, 31(3): 470-473.
- [9] ADLER A I, TING S, DENT R, *et al.* NICE guidance on dapagliflozin with insulin for type 1 diabetes[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2019, 7(10): 750-751.
- [10] ZINMAN B, WANNER C, LACHIN J M, *et al.* Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes[J]. *The New England journal of medicine*, 2015, 373(22): 2117-2128.
- [11] AKERBLOM A, OLDGREN J, RASKU A, *et al.* Effects of DAPAgli flozin on cardiac substrate uptake, myocardial efficiency, and myocardial contractile work in type 2 diabetes patients—a description of the DAPACARD study[J]. *Ups J Med Sci*, 2019, 124(1): 59-64.
- [12] ERI T K, SILVERMAN M G, MOSENZON O, *et al.* Effect of Dapagliflozin on Heart Failure and Mortality in Type 2 Diabetes Mellitus[J]. *Circulation*, 2019, 139(22): 2528-2536.
- [13] 杨扬, 任建功. SGLT2 抑制剂对 2 型糖尿病患者的心血管保护作用[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2017, 5(26): 15-18.
- [14] DAMMAN K, BEUSEKAMP J C, BOORSMA E M, *et al.* Randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre pilot study on the effects of empagliflozin on clinical outcomes in patients with acute decompensated heart failure (EMPA-RESPONSE-AHF)[J]. *Eur J Heart Fail*, 2020, 22(4): 713-722.
- [15] JOHN J V, SOLOMON S D, INZUCCHI S E, *et al.* Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction[J]. *New England Journal of Medicine*, 2019, 381(21): 1995-2008.
- [16] MICHAEL E N, SHERLY L W, 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.
- [17] 郝慧芳, 杨世诚, 李青. 卡格列净对老年 2 型糖尿病合并心力衰竭患者心功能和预后的影响[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2020, 22(10): 1029-1032.
- [18] MILTON P, ANKER S D, BUTLER J, *et al.* Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure[J]. *New England Journal of Medicine*, 2020, 383(15): 1413-1424.
- [19] 戴日新, 刘露佳, 杨锡恒, 等. 达格列净在合并 2 型糖尿病的射血分数中间值心力衰竭患者中的研究[J]. 实用医学杂志, 2020, 36(18): 2505-2509.
- [20] 吴超扬, 陈慧贞, 黄鸿新. 达格列净对 2 型糖尿病合并心功能不全患者 NT-proBNP 及心功能的影响[J]. 现代医学与健康研究, 2020, 4(8): 11-13.
- [21] 杨光全, 展庆垒, 吴付轩. 达格列净对慢性心力衰竭合并 2 型糖尿病患者左心室舒张功能的影响[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2019, 11(9): 1118-1120.
- [22] RALPH A D, N LUKE, A MUHAMMAD. Renal, metabolic and cardiovascular considerations of SGLT2 inhibition[J]. *Nature Reviews Nephrology*, 2017, 13(1): 11-26.
- [23] PACKER M. Reconceptualization of the Molecular Mechanism by Which Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors Reduce the Risk of Heart Failure Events[J]. *Circulation*, 2019, 140(6): 443-445.
- [24] ZANNAD F, FERREIRA J P, STUART J P, *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.
- [25] OMEARA 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]. *The Canadian journal of cardiology*, 2020, 36(2): 159-169.
- [26] BIRKELAND K I, CARSTENSEN B, PERSSON F, *et al.* Cardiovascular mortality and morbidity in patients with type 2 diabetes following initiation of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs (CVD-REAL Nordic): a multinational observational analysis[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2017, 5(9): 709-717.
- [27] BRUCE N, PERKOVIC V, MAHAFFEY K W, *et al.* Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes [J]. *New England Journal of Medicine*, 2017, 377(7): 644-657.
- [28] WEBER M A, TRACI A M, CAIN V A, *et al.* Blood pressure and glycaemic effects of dapagliflozin versus placebo in patients with type 2 diabetes on combination antihypertensive therapy: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study[J]. *The lancet. Diabetes & endocrinology*, 2016, 4(3): 211-220.

(收稿日期: 2020-11-10; 修回日期: 2021-12-30; 编辑: 郭翠)