

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

郑黄生, 周炳凤

(安徽医科大学第三附属医院/合肥市第一人民医院心血管内科, 安徽 合肥 230000)

摘要:目的 探讨在射血分数降低心力衰竭(HFrEF)患者的标准治疗方案基础上应用钠-葡萄糖协同转运蛋白-2抑制剂(SGLT-2i)达格列净的临床疗效及对预后的影响。**方法** 选取2018年10月~2019年10月我院门诊及住院诊治的147例伴或不伴2型糖尿病的慢性HFrEF患者作为研究对象,采用随机数字表法分为对照组(74例)和观察组(73例)。对照组接受HFrEF标准治疗方案,观察组在HFrEF标准治疗基础上联合应用SGLT-2i达格列净治疗,以心血管死亡或因心衰再住院为主要不良终点事件,并根据伴或不伴2型糖尿病预设亚组,采用Kaplan-Meier生存曲线法比较两组及亚组之间患者治疗12个月内主要终点事件、因心衰再住院事件的发生率,比较两组治疗12个月后的血浆N末端B型利钠肽原(NT-proBNP)、左室射血分数(LVEF)、左室舒张末期径(LVEDD)、6分钟步行试验距离(6MWD)、明尼苏达心力衰竭生活质量量表评分(MHFQL)的变化情况及不良事件反应的发生率。**结果** 与对照组比较,SGLT-2i达格列净使主要不良终点事件相对风险降低了40%[HR=0.60,95%CI(0.37~0.99),P=0.046],其中因心衰再住院事件[HR=0.56,95%CI(0.31~0.99),P=0.047]的发生率低于对照组。在心力衰竭伴2型糖尿病亚组中,主要不良终点事件发生率[HR=0.62,95%CI(0.32~1.23),P=0.173]低于对照组,在心力衰竭不伴2型糖尿病亚组中,主要不良终点事件发生率[HR=0.58,95%CI(0.28~1.23),P=0.155]也低于对照组,但均无统计学意义(P>0.05);治疗后,两组NT-proBNP、LVEF、LVEDD均得到改善(P<0.05),但两组改善效果比较,差异无统计学意义(P>0.05);两组6MWD和MHFQL均有显著改善,且观察组改善程度优于对照组(P<0.05);两组不良事件反应的发生情况比较,差异无统计学意义(P>0.05)。**结论** 无论是否合并2型糖尿病,在HFrEF标准治疗方案基础上应用SGLT-2i达格列净能进一步降低患者的心血管死亡或因心衰再住院风险,并能提高患者的生活质量,且具有良好的安全性。

关键词: 钠-葡萄糖协同转运蛋白-2抑制剂;慢性心力衰竭;达格列净;射血分数降低

中图分类号:R541.6;R587.1

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2021.10.025

文章编号:1006-1959(2021)10-0092-03

Efficacy and Prognosis of Sodium-glucose Cotransporter-2 Inhibitor in Treatment of Heart Failure with Lower Ejection Fraction

ZHENG Huang-sheng, ZHOU Bing-feng

(Department of Cardiovascular Medicine, The Third Affiliated Hospital of Anhui Medical University/
Hefei First People's Hospital, Hefei 230000, Anhui, China)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy and prognostic effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor (SGLT-2i) dapagliflozin on the basis of the standard treatment plan for patients with heart failure (HFrEF) with reduced ejection fraction. **Methods** 147 patients with chronic HFrEF with or without type 2 diabetes who were diagnosed and treated in our hospital from October 2018 to October 2019 were selected as the research objects. Using random number table method, they were divided into control group (74 cases) and observation group (73 cases). The control group received HFrEF standard treatment plan, and the observation group was treated with SGLT-2i dapagliflozin on the basis of HFrEF standard treatment. Cardiovascular death or rehospitalization due to heart failure was the main adverse end point, and the subgroups were preset based on whether with or without type 2 diabetes. The Kaplan-Meier survival curve method was used to compare the incidence of primary endpoint events and rehospitalization events due to heart failure between the two groups and subgroups within 12 months of treatment. Compare the plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP), left ventricular ejection fraction (LVEF), left ventricular end diastolic diameter (LVEDD), and 6-minute walking test distance (6MWD) between the two groups after 12 months of treatment, as well as the changes in the Minnesota Heart Failure Quality of Life Scale (MHFQL) and the incidence of adverse events. **Results** Compared with the control group, SGLT-2i dapagliflozin reduced the relative risk of the primary adverse end point by 40% [HR=0.60, 95%CI (0.37~0.99), P=0.046]. The incidence of rehospitalization due to heart failure [HR=0.56, 95%CI (0.31~0.99), P=0.047] was lower than that of the control group. In the heart failure with type 2 diabetes subgroup, the incidence of the main adverse end point [HR=0.62, 95%CI (0.32~1.23), P=0.173] was lower than that of the control group. In the subgroup of heart failure without type 2 diabetes, the incidence of the main adverse end point [HR=0.58, 95%CI (0.28~1.23), P=0.155] was also lower than that of the control group, but there was no statistical significance (P>0.05). After treatment, the two groups of NT-proBNP, LVEF, LVEDD were all improved (P<0.05). However, there was no statistically significant difference in the improvement effect between the two groups (P>0.05). The 6MWD and MHFQL of the two groups were significantly improved, and the improvement degree of the observation group was better than that of the control group (P<0.05). There was no statistically significant difference in the occurrence of adverse events between the two groups (P>0.05). **Conclusion** Regardless of whether type 2 diabetes is complicated or not, the application of SGLT-2i dapagliflozin on the basis of the standard treatment plan of HFrEF can further reduce the risk of cardiovascular death or rehospitalization due to heart failure, and can improve the quality of life of patients, and has a good security.

Key words: Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor; Chronic heart failure; Dapagliflozin; Ejection fraction decreased

作者简介:郑黄生(1994.7-),男,安徽舒城人,硕士研究生,主要从事慢性心力衰竭的诊治研究

通讯作者:周炳凤(1964.11-),男,安徽合肥人,硕士,主任医师,硕士生导师,主要从事心脏重症及冠脉介入工作

慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)是各类心脏疾病的终末状态,发病率高、住院率高、病死率高。据《中国心血管健康与疾病报告 2019 概要》显示中国有 860 万慢性心衰患者,并且人数在不断增加^[1]。射血分数降低型心衰(heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF)是指射血分数低于 40%的心力衰竭,药物治疗是改善患者生活质量、延长生存期的重要而关键的措施。研究显示^[2],无论患者是否合并糖尿病,钠-葡萄糖协同转运蛋白-2 抑制剂(sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor, SGLT-2i)达格列净均能显著降低患者心血管死亡率及心衰住院风险,且不良事件发生率低。目前我国关于 SGLT-2i 在慢性心衰患者的临床应用的报道较少,本研究共选取 147 例慢性 HFrEF 患者,在标准 HFrEF 药物上加用 SGLT-2i 达格列净治疗,通过对患者临床相关资料的分析,旨在探究对于 HFrEF 患者的有效性及安全性,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 10 月~2019 年 10 月在

合肥市第一人民医院心内科门诊及住院的伴或不伴 2 型糖尿病的 HFrEF 患者 147 例。采用随机数字表法分为观察组 73 例,对照组 74 例。入选标准:①符合《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018》^[3] 制定的 HFrEF 诊断标准:有心力衰竭的症状和体征且左室射血分数(LVEF)≤40%;②纽约心脏病协会(NYHA)心功能 II~IV 级;③估算肾小管滤过率(eGFR)≥45 ml/(min·1.73 m²);④年龄≥18 岁。排除标准:①存在严重的肝肾等脏器障碍者;②瓣膜性心脏病者;③对本研究治疗手段存在禁忌证者;④合并急性慢性感染性疾病者;⑤急性失代偿性心衰者;⑥筛选前 1 个月发生过 ACS、消化道大出血、脑血管意外,实施过 PCI、心脏搭桥手术者;⑦依从性差。本研究经合肥市第一人民医院医学伦理协会批准,所有患者或家属均签署临床研究知情同意书。两组性别、年龄、体重指数(BMI)、既往病史、实验室指标、超声心动图、NYHA 心功能分级、2 型糖尿病及标准心力衰竭用药情况等基本资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表 1。

表 1 治疗前两组一般资料比较[$\bar{x}\pm s, n(\%)$]

项目	观察组($n=73$)	对照组($n=74$)	统计值	P
年龄(岁)	61.43±12.34	62.41±10.80	$t=-1.192$	0.292
男性	55(75.34)	57(77.03)	$\chi^2=0.057$	0.811
BMI(kg/m ²)	24.32±3.70	25.22±3.90	$t=-0.972$	0.394
心衰病史				
既往因心衰住院	56(76.71)	50(67.57)	$\chi^2=1.528$	0.216
缺血性心脏病	39(53.42)	38(51.35)	$\chi^2=0.063$	0.801
2 型糖尿病	35(47.95)	38(51.35)	$\chi^2=0.171$	0.680
高血压	37(50.68)	39(52.70)	$\chi^2=0.06$	0.807
心房颤动	28(38.36)	26(35.14)	$\chi^2=0.164$	0.685
ICD	7(9.59)	9(12.16)	$\chi^2=0.251$	0.616
CRT	7(9.59)	5(6.76)	$\chi^2=0.393$	0.531
实验室指标				
NT-proBNP(pg/ml)	4228.70±1088.48	4178.05±980.17	$t=0.457$	0.871
eGFR[ml/(min·1.73 m ²)]	72.30±24.14	71.22±23.52	$t=1.043$	0.330
糖基化血红蛋白(%)	7.10±1.52	7.20±1.24	$t=-0.691$	0.492
LVEF(%)	28.23±7.32	28.40±7.14	$t=-0.765$	0.453
LVEDD(mm)	62.22±7.60	61.44±6.81	$t=0.680$	0.502
2 型糖尿病降糖方案				
胰岛素	20(27.40)	18(24.32)	$\chi^2=0.181$	0.670
二甲双胍	25(34.25)	20(27.03)	$\chi^2=0.902$	0.342
DPP-IV 抑制剂	17(23.29)	12(16.22)	$\chi^2=1.16$	0.281
磺酰脲类	9(12.32)	7(9.46)	$\chi^2=0.312$	0.577
NYHA 分级			$\chi^2=0.784$	0.676
II	23(31.50)	19(25.68)		
III	28(38.36)	33(44.59)		
IV	22(30.14)	22(29.73)		

表1(续)

项目	观察组(<i>n</i> =73)	对照组(<i>n</i> =74)	统计值	<i>P</i>
标准心衰治疗药物方案				
ACEI	25(34.25)	26(35.14)	$\chi^2=0.013$	0.910
ARB	12(16.44)	15(20.27)	$\chi^2=0.360$	0.549
ARNI	33(45.21)	30(40.54)	$\chi^2=0.327$	0.568
β -受体阻滞剂	62(84.93)	68(91.89)	$\chi^2=1.741$	0.187
螺内酯	61(83.56)	65(87.83)	$\chi^2=0.549$	0.459
利尿剂	65(89.04)	68(91.89)	$\chi^2=0.347$	0.556

注:ICD:埋藏式心律转复除颤仪;CR:心脏再同步化治疗;eGFR:估算的肾小球滤过率;DPPIV:二肽基肽酶-4;NYHA:纽约心功能;ACEI:血管紧张素转化酶抑制;ARB-血管紧张素Ⅱ受体阻滞剂;ARNI:血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂

1.2 方法 对照组给予标准心衰药物治疗方案,观察组在标准心衰药物治疗的基础上联合应用达格列净(美国阿斯利康制药有限公司,国药准字J20170040,规格:10 mg/片),起始剂量为5 mg/d,1周剂量倍增至10 mg/d,维持剂量为10 mg/d,两组均治疗12个月。

1.3 观察指标及评价方法 ①主要观察指标:以心血管死亡或因心衰再住院为主要不良终点事件,以失访或治疗后12个月仍无终点事件发生为截尾数据,统计两组患者治疗12个月内主要不良终点事件、因心衰再住院事件的累计比例,并依据伴或不伴2型糖尿病提前预设亚组,比较亚组间主要不良终点事件发生率;②生化、心脏彩超及生活质量相关指标:比较两组治疗前与治疗12个月后NT-proBNP水平、左室射血分数及左室舒张末期径、6分钟步走试验距离及明尼苏达心力衰竭生活质量量表评分的变化情况;③比较两组治疗期间不良事件的发生率,包括低血糖、酮症酸中毒、低血压、泌尿系统感染、高钾血症、急性肾损伤。

1.4 统计学分析 采用SPSS 22.0软件分析,计量资料符合正态分布者以($\bar{x} \pm s$)表示,行 t 检验;计数资料用频数和(%)表示,行 χ^2 检验(条件不满足时应用Fisher确切概率法),以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。使用Kaplan-Meier生存分析绘制生存曲线,

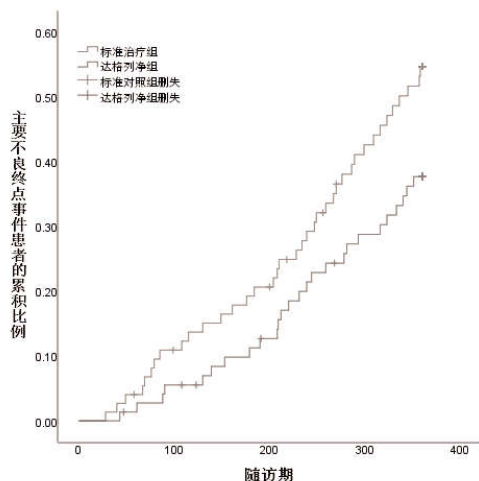
使用单因素Cox回归分析计算危险比(HR)及95%置信区间(CI),评估变量与主要结局的关联性。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

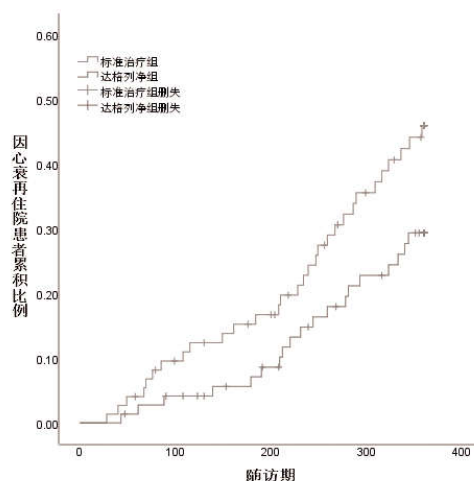
2.1 两组不良终点事件发生情况比较 两组均失访6例,与对照组比较,SGLT-2i达格列净使主要不良终点事件相对风险降低了40%[HR=0.60,95%CI(0.37~0.99), $P=0.046$],其中因心衰再住院事件[HR=0.56,95%CI(0.31~0.99), $P=0.047$]的发生率低于对照组。在心力衰竭不伴2型糖尿病亚组中,主要不良终点事件发生率[HR=0.58,95%CI(0.28~1.23), $P=0.155$]低于对照组,心力衰竭伴2型糖尿病亚组中,主要不良终点事件发生率[HR=0.62,95%CI(0.32~1.23), $P=0.173$]也低于对照组,但均无统计学意义($P > 0.05$),见图1。

2.2 两组血浆NT-proBNP、心脏彩超指标比较 治疗后,两组NT-proBNP、LVEF、LVEDD均得到改善($P < 0.05$),但两组改善效果比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);两组治疗后6分钟实验步走距离和MHFQL评分均较治疗前改善,且观察组改善程度优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表2、表3。

2.3 两组不良反应事件发生情况比较 两组均未出现糖尿病酮症酸中毒事件,两组发生低血压、高钾血症、泌尿系统感染、急性肾损伤、低血糖事件发生情况比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表4。



总人群主要不良终点事件发生率 Kaplan-Meier 曲线



总人群主要不良终点事件发生率 Kaplan-Meier 曲线

图1 各组Kaplan-Meier曲线比较

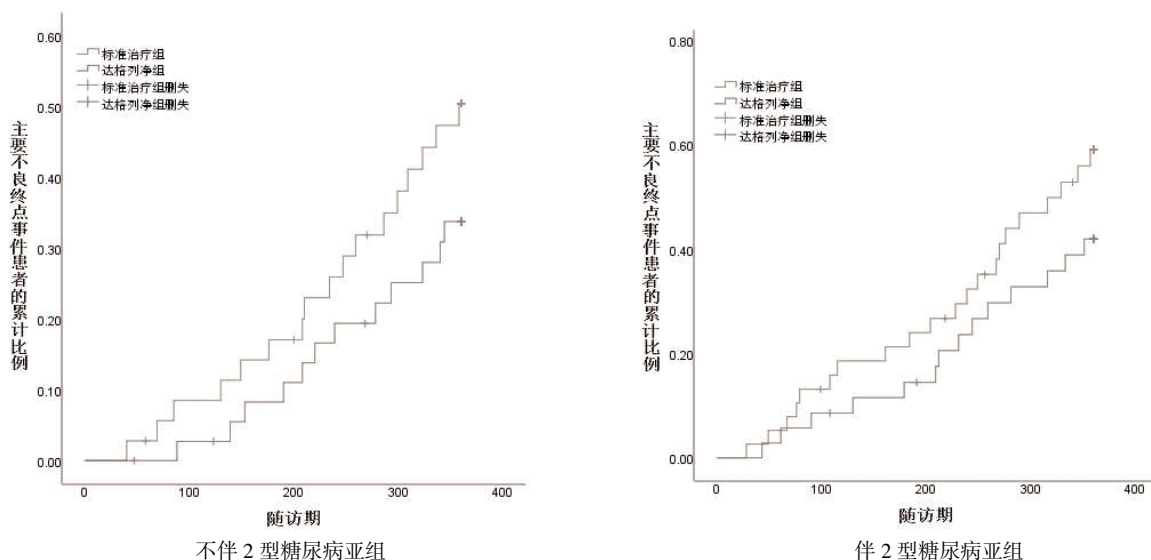


图 1(续)

表 2 两组血浆 NT-proBNP、心脏彩超指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	NT-proBNP(pg/L)		LVEDD(mm)		LVEF(%)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	73	4228.70±1088.48	1234.44±346.45 ^{ac}	62.22±7.60	51.84±8.81 ^{ac}	28.23±7.32	35.51±7.80 ^{ac}
对照组	74	4178.05±980.17	1180.09±278.28 ^a	61.44±6.81	50.92±7.94 ^a	28.40±7.14	34.24±6.31 ^a

注:与同组治疗前比较,^aP<0.05;与对照组治疗后比较,^bP<0.05,与对照组治疗后比较,^cP>0.05表 3 两组生活质量指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	6MWT(m)		MHFQL(分)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	73	302.55±56.64	403.85±76.32 ^{ab}	49.08±7.96	31.03±6.37 ^{ab}
对照组	74	297.08±67.11	368.74±88.00 ^a	47.32±8.70	37.53±5.20 ^a

注:与同组治疗前比较,^aP<0.05;与对照组药物治疗 12 个月比较,^bP<0.05

表 4 两组不良事件的发生率比较(n)

组别	n	低血压	泌尿系统感染	高钾血症	急性肾损伤	酮症酸中毒	低血糖事件
观察组	73	4	3	2	3	0	1
对照组	74	2	1	2	2	0	0
χ^2		0.188	0.271	0	0	/	/
P		0.664	0.603	1	0.988	/	0.497 ^b

注:^b为 Fisher 确切概率法计算

3 讨论

SGLT-2i 是一种非胰岛素依赖机制的新型降糖药,近些年研究显示,SGLT-2i^[4-6]能降低 2 型糖尿病患者的心衰住院风险,并且其心血管获益已经逐渐扩展到了非 2 型糖尿病人群中,真正使得 SGLT-2i 有望成为治疗心力衰竭的明星药物。

国内 SGLT-2i 在心力衰竭领域的研究甚少,且多局限于 2 型糖尿病合并心功能不全患者中^[7-9],在慢性心衰不合并糖尿病的临床应用研究更为少见。本研究经通过 12 个月随访观察,发现 SGLT-2i 达格列净使主要不良终点事件相对风险降低了 40%,使因心力衰竭再住院事件相对风险降低了 44%,与 DAPA-HF 研究结果基本相一致,但在心血管死亡

事件中结果出现了偏倚,DAPA-HF 研究显示达格列净使因心血管死亡相对风险降低了 18%,本项研究两组心血管死亡率无明显差异,未能证明达格列净能降低心血管死亡风险,而亚组分析得出在伴或不伴 2 型糖尿病不同的背景降低主要不良终点事件趋势一致,且亚组生存曲线已出现明显的分离,但均无统计学意义,可能是由于本研究纳入研究对象过少,终末期心力衰竭患者比例过多,随访时间过短所致。本研究纳入组患者基线根据指南要求接受心衰药物,包括心衰治疗“金三角”用药 ACEI/ARB(96%)、 β 受体阻断剂(86%)、盐皮质激素受体拮抗剂(71%),并且根据患者症状、体征、体重滴定使用利尿剂(90%),有 42%的患者使用了血管紧张素受

体和脑啡肽酶抑制剂(ARNI),在如此标准的心衰治疗基础上加用达格列净,无论其合不合并2型糖尿病均能进一步降低心血管死亡或心衰住院风险,更具有临床使用意义。也为HFrEF心衰患者带来新的选择和希望,同时也提示SGLT-2i在心衰应用获益机制与可能抑制交感系统与RAS无关。

本项研究随访还发现达格列净组患者各项心功能指标LVEF、LVEDD及血清NT-proBNP改善效果与标准治疗组无明显差异,说明在心衰标准治疗的基础上,SGLT-2抑制剂达格列净并不能进一步逆转左心室的重构而包丽雯等^[10]研究采用评估心脏形态和功能最精确的心脏核磁共振影像技术,在6个月的治疗观察期间,证实了SGLT-2i恩格列净治疗2型糖尿病合并冠心病患者能显著减小左室质量指数(LVMI),Singh JSS等^[11]研究同样采用心脏核磁共振影像技术,却发现达格列净治疗1年后未能逆转左心室重构,故在SGLT-2抑制剂是否能逆转左心室重构存在争议,未来期望能有大规模的随访时间更长的研究来证实。在改善心衰患者生活质量指标上,本研究显示达格列净组在6分钟步行试验距离及明尼苏达心衰量表评分上改善明显优于标准治疗组,这与Nassif ME等^[12]研究结果基本一致。

目前,SGLT-2i常见的不良反应有泌尿生殖系统感染、低血糖、酮症酸中毒、高钾血症、低血压等。作为降糖药,多项研究显示^[13-15],SGLT2i单药治疗不增加低血糖发生风险,在与胰岛素或磺脲类药物联合使用时低血糖发生风险增加。本研究仅出现1例低血糖事件,发生在2型糖尿病患者使用达格列净联合胰岛素降糖方案治疗。SGLT-2i由于渗透性利尿出现低血压事件在使用中并不常见而且其导致的糖尿病酮症酸中毒主要发生在1型糖尿病患者,本研究显示两组之间低血压事件发生率无明显差异,而且两组均未出现酮症酸中毒事件发生^[16]。余急性肾损伤、泌尿系统感染、高钾血症等不良事件反应发生率相较于对照组并无显著增长,其总体安全性较好。

综上所述,无论是否合并2型糖尿病,在HFrEF标准治疗方案基础上应用SGLT-2i达格列净能进一步降低患者的心血管死亡或因心衰再住院风险,并能提高患者的生活质量,且具有良好的安全性及有效性。但目前其获益机制目前尚不明确,需要大量的研究去探索。本研究为单中心前瞻性研究,样本量较小,且随访时间短,无法回答长期安全性及有效性问题,未来随着有更多关于SGLT-2i在心衰研究工作的开展,上述问题可能会得到解决。

参考文献:

[1]中国心血管健康与疾病报告编写组.中国心血管健康与疾病报告2019概要[J].中国循环杂志,2020,35(9):833-854.

[2]McMurray JJV,DeMets DL,Inzucchi SE,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.

[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与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]Rosenstein R,Hough A.Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes[J].New England Journal of Medicine,2016,374(11):1092-1094.

[5]Mahaffey KW,Neal B,Perkovic V,et al.Canagliflozin for Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Events: Results From the CANVAS Program (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study)[J].Circulation,2018,137(4):323.

[6]Wiviott SD,Raz I,Bonaca MP,et al.Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes [J].N Engl J Med,2019,380(4):347-357.

[7]戴日新,刘露佳,杨锡恒.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.

[8]杨震,董健,张军涛,等.达格列净在2型糖尿病合并心功能不全患者中应用的临床评价分析 [J].重庆医学,2019,48(16):2861-2863.

[9]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):1118-1120,1124.

[10]包丽雯,李勇.SGLT2抑制剂恩格列净心血管保护作用及研究——EMPA-HEARTCardiolink6研究简评[J].中国糖尿病杂志,2019,27(7):557-560.

[11]Singh JSS,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.

[12]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 [J].Circulation,2019,140(18):1463-1476.

[13]Stenlof K,Cefalu WT,Kim KA,et al.Efficacy and safety of anaglifozin monotherapy in subjects with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise [J].Diabetes Obes Metab,2013,15(4):372-382.

[14]Ferrannini E,Seman L,Seewaldt-Becker E,et al.A phase Ib, randomized, placebo-controlled study of the SGLT2 inhibitor empagliflozin in patients with type 2 diabetes [J].Diabetes Obes Metab,2013,15(8):721-728.

[15]Rodén M,Weng J,Eilbracht J,et al.Empagliflozin monotherapy with sitagliptin as an active comparator in patients with type 2 diabetes: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [J].Lancet Diabetes Endocrinol,2013,1(3):208-219.

[16]Gupta P,White WB.Cardiovascular safety of therapies for type 2 diabetes [J].Expert Opin Drug Saf,2017,16(1):13-25.

收稿日期:2020-12-02;修回日期:2020-12-14

编辑/肖婷婷