



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2025.07.010

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2025.07.010

· 论著 ·

钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂在心力衰竭患者中不良事件的 Meta 分析

樊佳赛 王保福 高瑜倩 王显

【摘要】 目的 评价钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂 (SGLT2i) 在心力衰竭 (HF) 患者中不良事件的发生风险。**方法** 检索 PubMed、Cochrane Library、Web of Science、Embase 从建库至 2022 年 11 月 5 日发表的相关文献。根据纳入和排除标准进行文献筛选、信息提取及质量评价。应用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。**结果** 共纳入 5 篇文献, 21 916 例 HF 患者。与安慰剂相比, SGLT2i 增加了尿路感染、生殖器感染、低血压和腹泻的风险 ($P < 0.05$); 在低血糖、严重低血糖、酮症酸中毒、急性肾损伤、容量衰竭、症状性低血压、骨折和截肢风险方面差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。亚组分析表明, 尿路感染和低血压只存在于射血分数保留的 HF 或服用恩格列净患者中。**结论** SGLT2i 在 HF 患者治疗中总体安全性较高, 但仍存在感染、低血压及腹泻风险, 不同射血分数 HF 及不同类别 SGLT2i 的不良事件具有差异性, 临床应用应注意鉴别。

【关键词】 钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂; 心力衰竭; 不良事件; Meta 分析

【中图分类号】 R541

【文献标识码】 A

心力衰竭 (HF) 是多种原因导致的心脏结构和 (或) 功能的异常改变。作为一种预后极差的疾病, 钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂 (SGLT2i) 在既往 HF 标准治疗的基础上进一步改善了患者预后, 已作为治疗 HF 的 IA 类推荐药物^[1]。SGLT2i 的总体安全性相对较高, 但其在 HF 患者中导致的不良事件风险仍存在争议^[2-4], 感染、骨折和截肢等重大不良事件一直是临床关注的焦点, 因此我们采用 Meta 分析的方法, 探讨 SGLT2i 在 HF 人群中不良事件的发生风险, 并通过亚组分析探讨不同类型 HF 及不同种类 SGLT2i 的不良事件是否存在差异。

资料与方法

1. 文献检索: 通过计算机检索 PubMed、Cochrane Library、Web of Science、Embase 数据库, 检索时间为从数据库建立至 2022 年 11 月 5 日。采用主题词和自由词结合的方式, 检索词包括但不限于: heart failure、cardiac failure、randomized controlled trial、placebo、

sodium-glucose transporter 2 inhibitors 等。此外, 手工核查相关参考文献, 对数据库进行补充。

2. 文献纳入与排除标准: 纳入标准: (1) 研究类型为随机对照研究。(2) 研究对象均符合 HF 的诊断标准^[5]。(3) 干预措施: 试验组为 SGLT2i 加用其他常规抗 HF 药物, 对照组为安慰剂加用其他常规抗 HF 药物。(4) 结局指标包括代谢相关不良事件: 低血糖、严重低血糖、酮症酸中毒 (DKA); 感染相关不良事件: 尿路感染、生殖器感染; 容量相关不良事件: 急性肾损伤、容量衰竭、低血压、症状性低血压; 肌肉骨骼系统不良事件: 骨折、截肢; 消化系统不良事件: 腹泻。排除标准: (1) 纳入人数不足 100 例; (2) 随访时间 < 6 个月; (3) 资料不完整且无法通过其他途径获取。

3. 文献获取与质量评价: 采用 Cochrane 评价手册推荐的质量评价标准^[6]进行文献质量评估。2 位研究者独立阅读全文并进行文献筛选及资料提取。通过排除重复文献、阅读题目和摘要后进行初筛。通过阅读全文, 结合纳入及排除标准复筛并确定最终是否纳入。

4. 统计学处理: 应用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。若 $P \geq 0.1$, $I^2 \leq 50\%$, 则认为研究间异质性较小, 采用固定效应模型; 若 $P < 0.1$, $I^2 > 50\%$, 认为研究间异质性较大, 采用随机效应模型。根据 HF 类型和不同种类 SGLT2i 进行亚组分析; 敏感性分析采用逐一剔除所纳入的文献后再次进行 Meta 分析。本研究

基金项目: 国家中医药管理局高水平中医药重点学科建设项目 (zyydxk-2023259)

作者单位: 100007 北京, 北京中医药大学东直门医院心血管科 (樊佳赛、王保福、高瑜倩、王显); 北京中医药大学心血管病研究院 (王显)

通讯作者: 王显, E-mail: wx650515@163.com

结局指标均为二分类变量,采用相对危险度(*RR*)为效应指标,各结局指标均给出其点估计值和 95% 置信区间(*CI*),以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

1. 文献检索流程及结果:共检索文献 2 962 篇,剔除重复文献后获得 925 篇,经阅读标题、摘要和原文排除 920 篇后,最终纳入文献 5 篇^[2,4,7-8],共包括 21 916 例患者,其中试验组和安慰剂组各 10 958 例。纳入文献的基本特征见表 1。

2. 纳入文献质量评估:Cochrane 偏倚风险评价结果显示,5 项研究在随机序列、分配隐藏、对研究者和受试者是否施盲、研究结局盲法评价、结局数据的完整性、是否为选择性报告研究和是否有其他偏倚风险方面均为低风险。

3. Meta 分析结果

(1)SGLT2i 在内分泌系统方面的不良事件:低血糖方面共纳入 5 篇文献^[2,4,7-8],包括 21 916 例患者,研究的异质性较小($P = 0.69, I^2 = 0\%$),采用固定效应模型。Meta 分析结果显示,与安慰剂相比,SGLT2i 低血糖不良事件无统计学差异($RR = 1.02, 95\% CI 0.80 \sim 1.29, P = 0.90$)。严重低血糖方面共纳入 3 篇文献^[2,4,8],包括 12 205 例患者,研究的异质性较小($P = 0.19, I^2 = 40\%$),采用固定效应模型。Meta 分析结果显示,与安慰剂相比,SGLT2i 低血糖不良事件无统计学差异($RR = 1.47, 95\% CI 0.73 \sim 2.96, P = 0.29$)。DKA 方面共纳入 5 篇文献^[2,4,7-8],包括 21 916 例患者,研究的异质性较小($P = 0.31, I^2 = 16\%$),采用固定效应模型。Meta 分析结果显示,与安慰剂相比,SGLT2i 的 DKA 不良事件无统计学差异($RR = 1.20, 95\% CI 0.52 \sim 2.78, P = 0.67$)。见图 1。根据不同类型 HF 及不同种类 SGLT2i 进行的亚组分析结果分别见表 2 和表 3。

(2)SGLT2i 在感染方面的不良事件:尿路感染方面共纳入 5 篇文献^[2,4,7-8],包括 21 916 例患者,研究的异质性较小($P = 0.48, I^2 = 0\%$),采用固定效应模型。Meta

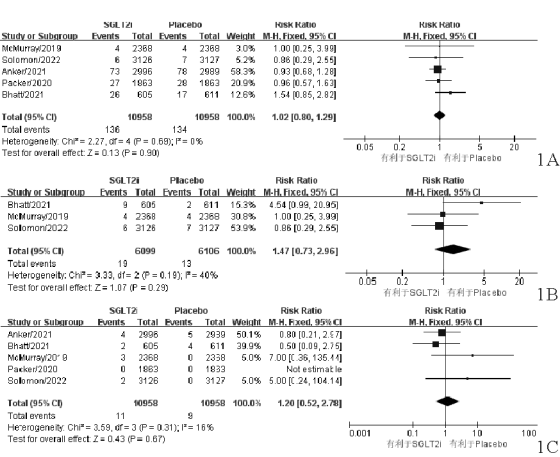


图1 SGLT2i 对 HF 患者内分泌相关不良事件影响
Meta 分析森林图 (A: 低血糖; B: 严重低血糖; C: DKA)

分析结果显示,与安慰剂相比,SGLT2i 尿路感染增加($RR = 1.15, 95\% CI 1.01 \sim 1.30, P = 0.03$)。生殖器感染方面共纳入 3 篇文献^[2,3,7],包括 10 927 例患者,研究的异质性较小($P = 0.82, I^2 = 0\%$),采用固定效应模型。Meta 分析结果显示,与安慰剂组相比,SGLT2i 生殖器感染不良事件增加($RR = 2.94, 95\% CI 2.01 \sim 4.30, P < 0.001$)。见图 2。根据不同类型 HF 及不同种类 SGLT2i 进行的亚组分析结果分别见表 2 和表 3。

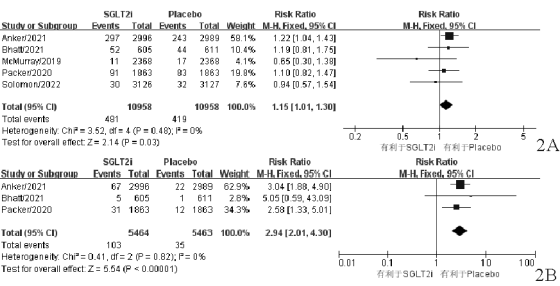


图2 SGLT2i 对 HF 患者感染相关不良事件影响
Meta 分析森林图 (A: 尿路感染; B: 生殖器感染)

(3)SGLT2i 在容量方面的不良事件:急性肾损伤方面共纳入 4 篇文献^[2,4,7-8],包括 18 190 例患者,研究的异质性较小($P = 0.12, I^2 = 49\%$),采用固定效应模型。Meta 分析结果显示,与安慰剂相比,SGLT2i 的急

表 1 纳入文献的基本特征

第一作者/ 发表年份	研究名称	干预措施	纳入 人数(例)	干预 人数(例)	随访时间 (个月)	年龄 (岁)	女性 (%)	HF 类型	射血 分数(%)	糖尿病患者 比例(%)	估算的肾小球滤过率 [ml · min ⁻¹ · (1.73 m ²) ⁻¹]
McMurray/2019 ^[8]	DAPA-HF	Dapagliflozin	4 744	2 373	18.2	66	23	HF _r EF	31	41.8	66
Packer/2020 ^[3]	EMPEROR Reduced	Empagliflozin	3 730	1 863	16.0	67	24	HF _r EF	27	49.8	62
Bhatt/2021 ^[2]	SOLOIST-WHF	Sotagliflozin	1 222	608	9.0	69	33	All	35	100.0	49
Solomon/2022 ^[4]	DELIVER	Dapagliflozin	6 263	3 131	27.6	71	44	HF _p EF	54	44.0	61
Anker/2021 ^[7]	EMPEROR Preserved	Empagliflozin	5 988	2 997	26.2	71	44	HF _p EF	54	49.0	60

注:HF_rEF:射血分数降低型 HF;HF_pEF:射血分数保留型 HF

表 2 不同类型 HF 患者的亚组分析

结局指标	亚组分类	文献数量 (篇)	纳入人数 (例)	RR(95% CI)	异质性		组间异质性	
					I ² (%)	P 值	I ² (%)	P 值
低血糖	HF _r EF	3	9 678	1.17(0.80 ~ 1.70)	0	0.69	0	0.35
	HF _p EF	2	12 238	0.93(0.69 ~ 1.26)	0	0.88		
DKA	HF _r EF	3	9 678	1.23(0.35 ~ 4.27)	58	0.12	0	0.96
	HF _p EF	2	12 238	1.18(0.38 ~ 3.67)	17	0.27		
尿路感染	HF _r EF	3	9 678	1.07(0.86 ~ 1.34)	2	0.36	0	0.46
	HF _p EF	2	12 238	1.19(1.02 ~ 1.38)	0	0.32		
低血压	HF _r EF	3	9 678	1.09(0.90 ~ 1.34)	0	0.41	0.8	0.32
	HF _p EF	2	12 238	1.25(1.05 ~ 1.49)	53	0.14		
截肢	HF _r EF	3	9 678	1.31(0.76 ~ 2.25)	0	0.54	63.2	0.10
	HF _p EF	2	12 238	0.73(0.47 ~ 1.13)	0	0.84		

表 3 不同种类 SGLT2i 的亚组分析

结局指标	亚组分类	文献数量 (篇)	纳入人数 (例)	RR(95% CI)	异质性		组间异质性	
					I ² (%)	P 值	I ² (%)	P 值
低血糖	恩格列净	2	9 711	0.94(0.72 ~ 1.23)	0	0.92	0	0.69
	达格列净	2	10 989	0.91(0.39 ~ 2.14)	0	0.86		
	索格列净	1	1 216	1.54(0.85 ~ 2.82)	—	—		
DKA	恩格列净	2	9 711	0.80(0.21 ~ 2.97)	—	—	16	0.31
	达格列净	2	10 989	6.00(0.72 ~ 49.83)	0	0.88		
	索格列净	1	1 216	0.50(0.09 ~ 2.75)	—	—		
尿路感染	恩格列净	2	9 711	1.19(1.03 ~ 1.37)	0	0.53	0	0.48
	达格列净	2	10 989	0.84(0.55 ~ 1.26)	0	0.42		
	索格列净	1	1 216	1.19(0.81 ~ 1.75)	—	—		
低血压	恩格列净	2	9 711	1.18(1.02 ~ 1.35)	0	0.39	17	0.31
	达格列净	2	10 989	1.08(0.49 ~ 2.38)	73	0.05		
	索格列净	1	1 216	1.32(0.79 ~ 2.19)	—	—		
截肢	恩格列净	2	9 711	0.88(0.53 ~ 1.45)	29	0.24	0	0.44
	达格列净	2	10 989	0.86(0.54 ~ 1.39)	0	0.48		
	索格列净	1	1 216	4.06(0.45 ~ 36.43)	—	—		

性肾损伤不良事件无统计学差异($RR = 0.90, 95\% CI 0.80 \sim 1.01, P = 0.09$)。容量衰竭方面共纳入 4 篇文献^[2,4,8],包括 15 931 例患者,研究的异质性较小($P = 0.88, I^2 = 0\%$),采用固定效应模型。Meta 分析结果显示,与安慰剂相比,SGLT2i 容量衰竭不良事件无统计学差异($RR = 1.10, 95\% CI 0.97 \sim 1.24, P = 0.14$)。低血压方面共纳入 5 篇文献^[2,4,7,8],包括 21 916 例患者,研究的异质性较小($P = 0.31, I^2 = 17\%$),采用固定效应模型。Meta 分析结果显示,与安慰剂相比,SGLT2i 低血压不良事件增加($RR = 1.16, 95\% CI 1.03 \sim 1.31, P = 0.01$)。症状性低血压方面共纳入 3 篇文献^[3,7,8],包括 14 447 例患者,研究的异质性较小($P = 0.22, I^2 = 34\%$),采用固定效应模型。Meta 分析结果显示,与安慰剂相比,SGLT2i 症状性低血压不良事件无统计学差异($RR = 1.15, 95\% CI 0.98 \sim 1.35, P = 0.08$)。见图 3。根据不同类型 HF 及不同种类 SGLT2i 进行的亚组分析结果分别见表 2 和表 3。

(4)SGLT2i 在骨骼肌肉系统方面的不良事件:骨

折方面共纳入 4 篇文献^[2,3,7,8],包括 15 663 例患者,研究的异质性较小($P = 0.93, I^2 = 0\%$),采用固定效应模

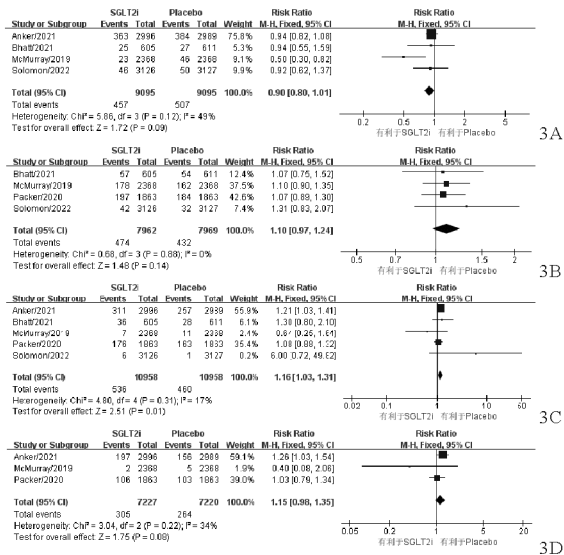


图 3 SGLT2i 对 HF 患者容量相关不良事件影响 Meta 分析森林图 (A:急性肾损伤;B:容量衰竭;C:低血压;D:症状性低血压)

型。Meta 分析结果显示,与安慰剂相比,SGLT2i 骨折不良事件无统计学差异($RR = 1.06, 95\% CI 0.88 \sim 1.26, P = 0.55$)。截肢方面共纳入 5 篇文献^[2,4,7-8],包括 21 916 例患者,研究的异质性较小($P = 0.44, I^2 = 0\%$),采用固定效应模型。Meta 分析结果显示,与安慰剂相比,SGLT2i 截肢不良事件无统计学差异($RR = 0.92, 95\% CI 0.65 \sim 1.28, P = 0.61$)。见图 4。根据不同类型 HF 及不同种类 SGLT2i 进行的亚组分析结果分别见表 2 和表 3。

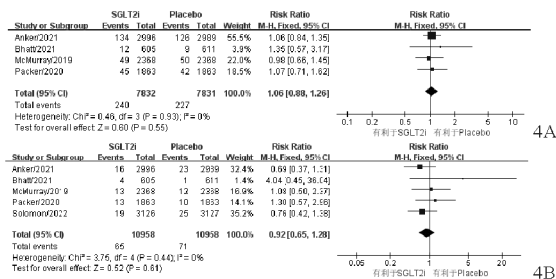


图4 SGLT2i 对 HF 患者骨骼肌肉相关不良事件影响
Meta 分析森林图 (A: 骨折; B: 截肢)

(5) SGLT2i 在消化系统方面的不良事件: 腹泻方面共纳入 2 篇文献^[2,8], 包括 5 952 例患者, 研究的异质性较小($P = 0.48, I^2 = 0\%$), 采用固定效应模型。Meta 分析结果显示, 与安慰剂相比, SGLT2i 腹泻不良事件风险增加($RR = 1.60, 95\% CI 1.02 \sim 2.52, P = 0.04$)。见图 5。

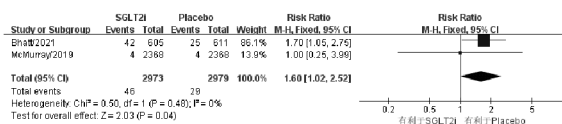


图5 SGLT2i 对 HF 患者腹泻相关不良事件影响
Meta 分析森林图

讨论

本研究共纳入 21 916 例患者, 通过应用 Meta 分析探讨了 SGLT2i 在 HF 患者中的安全性, 结果显示与安慰剂相比, SGLT2i 增加了尿路感染、生殖器感染、低血压风险。与其他研究结果相似, 一项纳入 15 022 例患者的 Meta 分析结果提示, SGLT2i 在 HF 患者中的生殖器感染风险增加, 但此研究未关注 SGLT2i 导致的其他不良事件^[9]。此外, 本研究还发现 SGLT2i 导致腹泻风险增加, 且只存在于索格列净中, 这一结果与其他研究结果相似^[10], 可能是由于索格列净为 SGLT1/2 双抑制剂, 与 SGLT2i 恩格列净和达格列净相比, SGLT1i 可抑制肠道葡萄糖的吸收, 增加肠道葡萄糖水平^[11], 对肠道产生刺激作用相关。与本研究结果相反, Marilly

等^[12]发现 SGLT2i 可增加 DKA 和截肢的假设风险($RR = 1.23, 95\% CI 1.00 \sim 1.51$), 这或许与研究人群均为 2 型糖尿病患者相关。HF 与糖尿病的异质性较大, 不良事件可能存在差异。

本研究亚组分析发现, 尿路感染和低血压只存在于 HFpEF 患者中, 这或许与 HFpEF 患者年龄更大, 导致患者自理能力更差及免疫力更低, 对 SGLT2i 利尿作用更为敏感相关。亚组分析还发现应用恩格列净治疗的患者尿路感染及低血压风险更高, 这与 Zou 等^[9]的 Meta 亚组分析结果相似; 此外, Puckrin 等^[13]的研究结果与我们相反, 尿路感染只存在于高剂量达格列净组中。恩格列净和达格列净在不良反应方面是否存在差异目前仍然不明, 有待进一步探索。

综上所述, 本研究结果显示 SGLT2i 在 HF 患者中具有一定的感染、低血压及腹泻风险, HFpEF 患者或服用恩格列净的患者发生尿路感染和低血压的风险增加。因此, SGLT2i 虽可改善 HF 患者预后, 但临床医生了解其不良反应, 掌握药物使用时的注意事项对此类降糖药物的合理应用至关重要。

参考文献

- [1] McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure [J]. Eur Heart J, 2021, 42(36): 3599-3726.
- [2] Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, et al. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Recent Worsening Heart Failure [J]. N Engl J Med, 2021, 384(2): 117-128.
- [3] 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.
- [4] Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, et al. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction [J]. N Engl J Med, 2022, 387(12): 1089-1098.
- [5] McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure [J]. Eur Heart J, 2021, 42(36): 3599-3726.
- [6] Sterne JAC, Savovi J, Page MJ, et al. Rob 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials [J]. BMJ, 2019, 366: 14898.
- [7] Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction [J]. N Engl J Med, 2021, 385(16): 1451-1461.
- [8] McMurray JJV, 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.
- [9] Zou X, Shi Q, Vandvik PO, et al. Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors in Patients With Heart Failure: A Systematic Review and Meta-analysis [J]. Ann Intern Med, 2022, 175(6): 851-861.
- [10] Teo YN, Ting AZH, Teo YH, et al. Effects of Sodium/Glucose Cotransporter 2 (SGLT2) Inhibitors and Combined SGLT2/2 Inhibitors on Cardiovascular, Metabolic, Renal, and Safety Outcomes in Patients with Diabetes: A Network Meta-Analysis of 111 Randomized Controlled Trials [J]. Am J Cardiovasc Drugs, 2022, 22(3): 299-323.
- [11] Sims H, Smith KH, Bramlage P, et al. Sotagliflozin: a dual sodium-glucose co-transporter-1 and -2 inhibitor for the management of Type 1 and Type 2 diabetes mellitus [J]. Diabet Med, 2018, 35(8): 1037-1048.
- [12] Marilly E, Cottin J, Cabrera N, et al. SGLT2 inhibitors in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials balancing their risks and benefits [J]. Diabetologia, 2022, 65(12): 2000-2010.
- [13] Puckrin R, Sattiel MP, Reynier P, et al. SGLT-2 inhibitors and the risk of infections: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. Acta Diabetol, 2018, 55(5): 503-514.

(收稿日期: 2023-11-22)

(本文编辑: 李昊阳)