

SGLT2 抑制剂对前列腺增生心衰患者泌尿系感染发生的影响分析

王飞雨¹ 热夏提江·库热西² 王睿智¹ 陈凤婷² 吴长东¹

1.新疆维吾尔自治区人民医院急救中心 新疆 乌鲁木齐 830001

2.新疆医科大学研究生院 新疆 乌鲁木齐 830001

【摘要】目的：通过队列研究，探讨分析 SGLT2 抑制剂是否为前列腺增生合并心衰患者发生泌尿系感染的危险因素，借此指导前列腺增生合并心衰患者个体化应用 SGLT2 抑制剂治疗。方法：采用队列研究设计，按照纳入排除标准筛选入组病例。按照患者是否服用 SGLT2i 进行分组，收集患者一般资料，记录泌尿系感染临床症状，及检验检查指标。包括患者的年龄、BPH 病史、服用 BPH 治疗药物史、SGLT2i 服药史、合并疾病史、尿常规、血常规、肾功能、泌尿系超声。于第 1、3、6 个月时随访所有入组患者，比较分析各组患者基线资料、不同时间段泌尿道感染发生率、临床症状的差异，分析前列腺增生合并心衰患者泌尿系感染发生情况的影响因素。结果：2023 年 8 月—2024 年 12 月在新疆维吾尔自治区人民医院，共收集住院的前列腺增生合并心衰患者 111 例，其中服用 SGLT2i 患者 52 例（46.85%），未服用 SGLT2i 患者 59 例（53.15%），患者平均年龄 73.40 ± 9.73 岁，合并 1 种疾病 25 例（22.5%），合并 2 种疾病 42 例（37.8%），合并 3 种疾病 34 例（30.6%），合并 4 种疾病 7 例（6.3%）。不同时间段，研究对象服用 SGLT2i 的依从性无统计学差异。对各组研究对象 6 个月的随访中发现，1、3、6 个月时发生泌尿系感染的患者分别为 50 例（45.04%）、53 例（47.74%）、61 例（54.95%），不同时间段，泌尿系感染的发生率无统计学差异。各组随访 1、3、6 个月泌尿系感染分别为：服用 SGLT2i 组：26 例（50.0%）、26 例（50.0%）、27 例（51.9%），未服用 SGLT2i 组：24（40.6%）、27（45.7%）、34（57.7%），研究表明不同时间段 BPH 合并心衰患者泌尿系感染的发生与是否使用 SGLT2i 治疗差异无统计学意义。BPH 合并心衰患者泌尿系感染发生情况的影响因素分析结果表明：未使用前列腺增生药物治疗的偏年轻患者发生泌尿系感染风险增高，差异有统计学意义（ $P < 0.01$ ）。结论：①不同随访时间段，BPH 合并心衰患者使用 SGLT2i 治疗过程中未增加泌尿系感染的发生率。②偏年轻的前列腺增生合并心衰患者，未使用前列腺增生药物治疗时更易发生泌尿系感染。

【关键词】：钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂；心力衰竭；前列腺增生；尿路感染；泌尿系感染

DOI:10.12417/2705-098X.26.18.064

随着老龄化速度的加快，心力衰竭（Heart Failure, HF）在全球范围内发病率日益提高，且心力衰竭病死率较高，已成为严重影响人类健康的公共卫生问题。钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂（Sodium-glucose cotransporter 2 Inhibitor, SGLT2i）是一类新型的口服降糖药物，其亦是心力衰竭“新四联”标准治疗的药物之一^[1-3]，其可使血浆量下降，从而有效地降低循环血量，降低心室充盈压力和心脏负荷，并有利于心脏重塑，使 HF 相关风险降低，其在心力衰竭患者的治疗中展现出了显著的益处，还被纳入国际指南作为心力衰竭的标准治疗药物^[2-4]。然而，应用 SGLT2i 发生尿路感染（Urinary tract infections, UTIs）和真菌性生殖器感染（Mycotic genital infections, MGIs）不良反应的风险也日益被关注，且其多发生在服药后的前 3-6 个月内^[5]。患有 HF 的老年男性患者多合并良性前列腺增生症（Benign prostatic hyperplasia, BPH），BPH 引起的尿路梗阻进一步增加了尿路感染的风险，因而合并 BPH 的中老年男性更容易出现

泌尿系感染，UTIs 除了增加患者死亡风险外，也明显增加了患者的就诊频率^[6]，并且可导致患者治疗中断^[7]。当前针对 BPH 合并心衰患者在使用 SGLT2i 规范治疗过程中是否增加发生泌尿系感染的风险仍不明确，因此本研究通过队列研究，探讨分析 SGLT2i 是否为前列腺增生合并心衰患者发生泌尿系感染的危险因素，阐明其相关性，借此指导前列腺增生合并心衰患者个体化应用 SGLT2i 治疗。

1 研究对象

收集 2023 年 8 月—2024 年 12 月在新疆维吾尔自治区人民医院住院的 BPH 合并心衰患者。根据患者是否服用 SGLT2i 进行分组，BPH 合并心衰+SGLT2i 组，BPH 合并心衰组。

纳入标准：所有入组患者符合心力衰竭或心功能不全诊断标准，且满足下列条件：（1）发病年龄 ≥ 40 岁， ≤ 90 岁；（2）既往明确诊断为 BPH 的患者或入院后完善泌尿系超声提示良

作者简介：王飞雨，女（1989-），汉族，黑龙江省绥化市人，学历：硕士研究生，单位：新疆维吾尔自治区人民医院急救中心，职位：主治医师，研究方向：感染性疾病的诊治。

基金项目：新疆维吾尔自治区人民医院院内项目（编号：20240137）。

性前列腺增生者；（3）有使用 SGLT2i 治疗指征（达格列净、恩格列净、卡格列净等）；（4）入院时排除合并泌尿系感染。

排除标准：（1）生命体征不稳定患者；（2）对 SGLT2i 药物过敏患者；（3）反复出现泌尿系感染患者（在 6 个月内发生 2 次或以上，或在 1 年内发生 3 次或以上的尿路感染）。

剔除标准：（1）SGLT2i 药物治疗不足 6 个月的患者；（2）无法完成随访的患者。

本研究获新疆维吾尔自治区人民医院伦理委员会批准（KY2024100721）。

2 研究方法

2.1 研究方案

采用队列研究设计的方法，观察所有入组患者，在 1、3、6 个月时随访入组患者泌尿系感染发生的情况，分析 BPH 合并心衰患者使用 SGLT2i 发生泌尿系感染的危险因素。

2.2 患者基线资料的收集

收集符合纳入标准患者的资料：

- （1）患者的年龄、族别。
- （2）BPH 病史及服用 BPH 治疗药物史。
- （3）SGLT2i 服用史。
- （4）合并基础疾病史（是否合并有高血压、心脏病、糖尿病、肾病疾病等基础疾病）。
- （5）临床症状：发热、排尿异常、肉眼血尿、尿频、尿急、尿痛等。
- （6）实验室指标：尿常规、尿沉渣、血常规、肾功能、前列腺超声结果等信息。

2.3 观察指标

- （1）服药依从性：SGLT2i 服药类别、是否规律服药；
- （2）随访 1、3、6 个月时所有入组患者泌尿系感染发生情况及临床症状。

2.4 统计学分析

使用 SPSS 23.0 统计软件对数据进行统计分析。首先进行正态性检验，符合正态分布的计量资料采用均数±标准差表示，组间比较采用 t 检验；计数资料采用频数百分数表示，组间比较采用卡方检验。统计结果以 P<0.05 为差异具有统计学意义。

3 研究结果

3.1 患者一般情况比较

纳入分析的患者共 111 例，年龄 40-88 岁，平均 73.40±9.73 岁，其中汉族 43 人（占比 38.7%），维吾尔族 49 人（占比 44.1%），哈萨克族 9 人（占比 8.1%），回族 6 人（占比 5.4%），其他

民族 4 人（占比 3.6%）。合并冠心病 78 例（占比 70.3%），合并高血压病 83 例（占比 74.8%），合并糖尿病 51 例（占比 45.9%），合并肾功能不全 28 例（占比 25.2%）。

入组患者中规律服用 SGLT2i 52 例（占比 46.8%），分别为：恩格列净 3 例（占比 5.7%），卡格列净 7 例（占比 13.5%），达格列净 42 例（占比 80.8%）；未服用 SGLT2i 59 例（占比 53.2%）。前列腺增生患者服用前列腺增生治疗药物 67 例（占比 60.4%），未服用前列腺增生治疗药物患者 44 例（39.6%）。详见表 1。

表 1 患者基本情况

项目	内容	$\bar{x} \pm s$ 或 n(%)
服用 SGLT2i 情况	服用	52(46.8)
	未服用	59(53.2)
SGLT2i 药物类别	达格列净	42(80.8)
	恩格列净	3(5.7)
	卡格列净	7(13.5)
服用前列腺增生治疗药物	有	67(60.4)
	无	44(39.6)
合并基础疾病数量	无	3(2.7)
	1 种	25(22.5)
	2 种	42(37.8)
	3 种	34(30.6)
	4 种	7(6.3)
	高血压	83(74.8)
	冠心病	78(70.3)
合并基础疾病类型	糖尿病	51(45.9)
	肾功能不全	28(25.2)

3.2 患者使用 SGLT2i 的依从性情况

对入组 52 例规律使用 SGLT2i 治疗患者随访发现，1 个月内按时用药患者为 50 例，占比 96.2%；3 个月内按时用药患者为 48 例，占比 92.3%；6 个月内按时用药患者为 47 例，占比 90.4%。随访不同时间段表明，患者服用 SGLT2i 的依从性无统计学差异，P>0.05，详见表 2。

表 2 不同时间段 SGLT2i 服药依从性的比较

时间	SGLT2i 服用		X ²	P
	规律服药	未规律服药		

1个月	50	2	4.160	0.125
3个月	48	4		
6个月	47	5		

注：续表 2。

3.3 基线尿常规、肾功能、血常规检测结果

尿常规：尿白细胞计数 106.66 ± 667.1 ，尿镜检白细胞阳性者为 23 例，尿葡萄糖阳性者为 65 例，尿亚酸盐阳性者为 8 例，尿隐血阳性者为 49 例。血常规：WBC 7.52 ± 2.68 ，BUN 8.92 ± 4.60 ，Cr 134.19 ± 189.94 ，详见表 3。

表 3 基线尿常规、肾功能、血常规检测结果

项目	内容	$\bar{x} \pm s$ 或 $n(\%)$
尿白细胞计数		106.66 ± 667.11
尿葡萄糖	阳性	65(58.6)
	阴性	46(41.4)
尿亚酸盐	阳性	8(7.2)
	阴性	103(92.8)
尿隐血	阳性	49(44.1)
	阴性	62(55.9)
尿镜检白细胞	阳性	23(20.7)
	阴性	88(79.3)
WBC		7.52 ± 2.68
N%		71.58 ± 10.16
L%		18.09 ± 8.77
BUN		8.92 ± 4.60
Cr		134.19 ± 189.94

3.4 各组患者泌尿系感染发生情况的比较

3.4.1 不同时间段泌尿系感染发生率的比较

随访观察各组研究对象 6 个月所得，1 个月内发生泌尿系感染的患者为 50 例（占比 45.0%）、3 个月内发生泌尿系感染的患者为 53 例（占比 47.7%）、6 个月内发生泌尿系感染的患者为 61 例（占比 54.9%），对比分析不同时间段患者泌尿系感染的发生率无统计学差异， $P > 0.05$ ，详见表 4。观察发现各组研究对象发生泌尿系感染患者中临床症状表现以 1 种为主，共 79 例（71.2%），2 种及以上临床症状共占比 28.8%，其中主要临床症状表现为：尿频 31 例（27.9%），尿急 22 例（19.8%），尿痛 8 例（7.2%），排尿异常 50 例（45.0%），肉眼血尿 3 例（2.7%），发热 0 例。详见表 5。

表 4 随访不同时间段患者泌尿系感染发生率的比较

时间	泌尿系感染		X^2	P
	阳性	阴性		
1个月	50	61	2.331	0.312
3个月	53	58		
6个月	61	50		

表 5 患者泌尿系感染的主要临床症状

项目	内容	$n(\%)$
泌尿系感染患者临床症状表现	尿频	31(27.9)
	尿急	22(19.8)
	尿痛	8(7.2)
	排尿异常	50(45.0)
	肉眼血尿	3(2.7)
泌尿系感染患者临床症状数量	发热	0(0)
	1种	79(71.2)
	2种	14(12.6)
	3种	11(9.9)
	4种	6(5.4)
	5种	1(0.9)

3.4.2 不同分组、不同随访时间段发生泌尿系感染情况对比

根据研究对象是否服用 SGLT2i 分为：BPH 合并 HF+SGLT2i 组，BPH 合并 HF 组。随访观察 1 个月(T1)、3 个月(T2)、6 个月(T3)各组患者泌尿系感染情况分别为：BPH 合并 HF 组：24 例（占比 40.6%）、27 例（占比 45.7%）、34 例（占比 57.6%），BPH 合并 HF+SGLT2i 组：26 例（占比 50.0%）、26 例（占比 50.0%）、27 例（占比 51.9%），见表 6。

表 6 患者不同分组不同随访时间段泌尿系感染发生率 $n(\%)$

组别	T1	T2	T3
BPH 合并 HF+SGLT2i 组	26(50.0)	26(50.0)	27(51.9)
BPH 合并 HF 组	24(40.6)	27(45.7)	34(57.6)

3.4.3 BPH 合并心衰患者使用 SGLT2i 对泌尿系感染发生情况的影响

随访观察 1、3、6 个月三个时间段 BPH 合并心衰患者是否使用 SGLT2i 对泌尿系感染的发生无统计学意义， $P > 0.05$ ，详见表 7。

表 7 BPH 合并心衰患者使用 SGLT2i 对泌尿道感染发生情况的比较

时间	SGLT2i	泌尿系感染		X ²	P
		阳性	阴性		
1 个月	未使用	24	35	0.970	0.325
	使用	26	26		
3 个月	未使用	27	32	0.199	0.656
	使用	26	26		
6 个月	未使用	34	25	0.363	0.547
	使用	27	25		

3.5 BPH 合并心衰患者发生泌尿系感染的影响因素分析

随访观察发现，偏年轻的前列腺增生合并心衰患者，未使用前列腺增生药物治疗时发生泌尿系感染的风险增高，差异有统计学意义， $P<0.01$ ，详见表 8。

表 8 BPH 合并心衰患者发生泌尿系感染的影响因素分析

时间	项目	类别	泌尿系感染		t/x ²	P
			阳性	阴性		
1 个月	年龄		72.70±9.60	74.31±8.18	/	/
	服用前列腺增生药物情况	服用	14	52	37.356	0.000
		未服用	36	9		
	合并基础疾病数量	无	1	2	6.172	0.046
		1 种	6	19		
		≥2 种	43	40		
	SGLT2i 规律服用情况	规律服药	26	31	0.015	0.901
		未规律服药	24	30		
	年龄		71.40±2.89	74.31±8.18	/	/
3 个月	服用前列腺增生药物情况	服用	16	50	36.052	0.000
		未服用	37	8		
	合并基础疾病数量	无	1	2	5.550	0.062
		1 种	7	18		
		≥2 种	45	38		
	SGLT2i 规律服用情况	规律服药	26	31	0.214	0.644

服用情况	未规律服药	27	27	/	/
		72.70±9.60	74.31±8.18		
服用前列腺增生药物情况	服用	21	45	35.205	0.000
	未服用	40	5		
6 个月	无	2	1	4.732	0.094
	1 种	9	16		
	≥2 种	50	33		
SGLT2i 规律服用情况	规律服药	28	29	1.610	0.205
	未规律服药	33	21		

4 讨论

SGLT2i 是心衰“新四联”标准治疗的药物之一，随着它的广泛应用，其引起的不良反应亦被广泛关注，尤以导致的 UTIs 和 MGIs 风险被诸多报道。随着年龄的增长，心衰的患病率显著上升，而老年男性是前列腺肥大、增生的高峰年龄组，更容易发生泌尿系感染，当前只有少数研究关注前列腺增生患者发生泌尿系感染的危险因素，UTIs 除了增加患者死亡风险外，也明显增加了患者的就诊频率，因此在开始或使用 SGLT2i 治疗心衰患者时，要关注这些问题以更好地指导患者临床药物选择及治疗。本研究拟明确 BPH 合并心衰患者应用 SGLT2i 相关泌尿系感染发生情况及影响因素，探讨应用 SGLT2i 与 BPH 合并心衰患者泌尿系感染发生的相关性，为临床用药提供指导。

一项纳入 7 项试验的系统评价表明，应用 SGLT2i 组泌尿系感染的发生风险增加^[8]，但另有两项分别纳入 86 项和 105 项随机试验的 meta 分析表明，仅在使用大剂量 SGLT2i 达格列净（≥10 mg）时相较于对照组泌尿系感染的发生风险有升高，统计学有显著差异^[9-10]。结合以上诸多报道证实应用 SGLT2i 与泌尿系感染的发生风险存在相关性。本项研究结果显示，随访观察 BPH 合并心衰+SGLT2i 组 1、3、6 个月时，入组患者发生泌尿系感染例数分别为：26 例（占比 50.0%）、26 例（占比 50.0%）、27 例（占比 51.9%），略高于既往的研究报道。随访观察服用 SGLT2i 组（52 例）与未服用 SGLT2i 组（59 例）不同时间段发现，患者泌尿系感染的发生与是否使用 SGLT2i 治疗差异无统计学意义。分析引起以上研究结果的主要原因可能是本研究病例数量偏少，增加了选择性偏倚有关，而患者 BPH 基础疾病控制情况也可能影响本项研究结果，对于 BPH 合并心衰患者，在开始或使用 SGLT2i 治疗过程中，建议结合泌尿科医生的专业评估指导。

有研究报道表明，SGLT2i 使用过程中所发生的泌尿系感

染与一定风险因素有关,一项包含了 50880 名研究对象的 RCT 荟萃分析^[10]阐明,达格列净会增加泌尿系感染的风险,而其他类型 SGLT2i 则不会,因而心衰患者在开始或使用 SGLT2i 治疗过程中,要充分考虑这些风险因素以指导临床药物的选择及个体化治疗。另有研究者通过美国 FDA 不良事件呈报系统对 SGLT2i 不良反应进行分析发现^[11],SGLT2i 中引起泌尿系感染发生风险排序为:达格列净>卡格列净>恩格列净。另有 5 项 RCT 的荟萃分析显示,在患有动脉粥样硬化性心血管疾病或有高风险的糖尿病患者中,使用 SGLT2i 显著增加了泌尿系感染的风险^[12]。但有关应用 SGLT2i 与泌尿系感染不良反应发生之间存在关联的证据不太一致,仍亟待进一步研究验证。本项研究结果提示,BPH 合并心衰+SGLT2i 组,入组患者中主要服用药物为达格列净 42 例(占比 80.8%),且入组患者多合并 1 种或 1 种以上基础疾病,随访观察不同时间段所得,各组研究对象发生泌尿系感染时的临床症状多以 1 种表现为主,共 79 例(占比 71.2%)。对每组研究对象不同时间段患者发生泌尿

系感染的影响因素分析表明:偏年轻的前列腺增生合并心衰患者,未使用前列腺增生药物治疗时发生泌尿系感染的风险增高,差异有统计学意义。基于此对于 BPH 合并心衰患者在应用 SGLT2i 治疗过程中,建议控制前列腺增生基础疾病,按时服用药物治疗,特别是基础疾病较多的偏年轻患者,尤其要在使用 SGLT2i 治疗过程中关注关注尿路感染或泌尿系感染的临床症状,正确识别和合理预防使用 SGLT2i 过程中可能发生的泌尿系统感染。

针对 SGLT2i 使用过程中是否增加泌尿系感染的发生风险,当前仍存在争议,与所有药物一样,临床医生在开始准备或使用 SGLT2i 治疗患者时应充分评估 UTIs 和 MGIs 的发生风险,以患者为中心做出个体化的安全策略。本项研究是一项单中心队列研究,入组研究对象样本量偏少,存在一定选择偏倚的情况,未来还需要通过前瞻性临床研究或多中心大样本研究来判断真实世界中不同泌尿道感染的实际发生率和危险因素^[13]。

参考文献:

- [1] Mc Donagh TA,Metra M,Adamio 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] Bassi NS,Ziaieian B,Yancy CW,et al,Association of optimal implementation of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor therapy with outcome for patients with heart failure[J].JAMA Cardiol,2020,5(8):948-951.
- [3] Bauersachs J.Heart failure drug treatment:the fantastic four[J].Eur Heart J,2021,42(6):681-683.
- [4] Xu X,Xu W,Zhuo Q,et al.The efficacy and safety of dapagliflozin combined with oralhypoglycemic agents in patients with type 2 diabetes:a systematic review and meta-analysis[J].Annals of Palliative Medicine,2022,11(3):1028037-1021037.
- [5] 徐永丽,张红,陆晓丽.糖尿病并发尿路感染病原菌及其影响因素[J].中华医院感染学杂志,2023,33(17):2615-2618.
- [6] 郑海波.尿路感染患者血清磷与中性粒细胞比例的相关性分析[J].实用检验医师杂志,2017,9(04):208-210.
- [7] Inagaki N,Nangaku M,Sakata Y,et al.Real-world safety and effectiveness of canagliflozin treatment for type 2 diabetes mellitus in Japan:SAPPHIRE,a long-term,large-scale post-marketing surveillance[J].Adv Ther,2022,39(1):674-691.
- [8] Clar C,Gill JA,Waugh N.Systematic review of SGLT2 receptor inhibitors in dual or triple therapy in type 2 diabetes[J].BMJ open, 2012,2(5):e001007.
- [9] Donnan JR,Grandy CA,Chibrikov E,et al.Dose response of sodium glucose cotransporter-2 inhibitors in relation to urinary tract infections:a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials[J].Canadian Medical Association Open Access Journal,2018,6(4):e594-e602.
- [10] Puckrin R,Saltiel M P,Reynier P,et al.SGLT-2 inhibitors and the risk of infections:a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J].Acta diabetologica,2018,55:503-514.
- [11] 陈琪莹,李毅敏,张吟.基于 FAERS 对钠-葡萄糖协同转运蛋白-2 抑制剂不良反应的分析研究[J].中国现代应用药学,2021,38(14):1729-1733.
- [12] 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.
- [13] 热夏提江·库热西.前列腺增生心衰患者 SGLT2 抑制剂相关泌尿系感染发生情况及影响因素分析[D].新疆医科大学,2025.