

钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂的心血管 获益机制探讨

刘智杰¹ 边宁¹ 潘贇¹ 陈冬冬¹

[摘要] 心血管疾病(CVD)和糖尿病在全世界范围内影响着人类的生命和健康,当两者共存时更是形成相互促进的恶性循环,进一步增加风险和病死率。钠-葡萄糖协同转运蛋白 2(SGLT2)抑制剂是一类新型口服降糖药,除了能降低血糖之外,还显示出了明显的心血管获益作用,然而具体的机制目前尚未明确。本文将查阅和学习近期相关文献,总结 SGLT2 抑制剂在心血管方面的研究进展,以探讨其对心血管获益的可能机制,旨在能够为 SGLT2 抑制剂在 CVD 中的进一步应用提供依据,以改善 CVD 患者的临床结局。

[关键词] 钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂;心血管疾病;糖尿病;获益机制

DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2021.12.002

[中图分类号] R54 **[文献标志码]** A

The mechanisms of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor in bringing cardiovascular benefits

LIU Zhijie BIAN Ning PAN Yun CHEN Dongdong

(Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Ji'nan University, Guangzhou, 510630, China)

Corresponding author: CHEN Dongdong, E-mail: 449244049@qq.com

Summary Cardiovascular diseases (CVD) and diabetes mellitus pose a threat to human life and health worldwide. A vicious circle of mutual promotion will take shape to increase risk and mortality further when CVD is complicated with diabetes mellitus. As a new oral hypoglycemic agent, sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor has shown significant cardiovascular benefits in addition to lowering blood glucose. However, the specific mechanism has not been elucidated presently. In order to provide a basis for the further application of SGLT2 inhibitor in CVD and to improve the clinical prognosis of such patients, this article would consult and study latest pertinent literature and summarize the recent advance of SGLT2 inhibitor in cardiovascular terms and explore the potential mechanisms of its cardiovascular benefits.

Key words sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor; cardiovascular disease; diabetes mellitus; benefit mechanism

目前,心血管疾病(CVD)仍是世界上大多数国家最常见的死亡原因^[1]。与正常人相比,2型糖尿病(T2DM)患者的CVD风险要高出2倍,而CVD也是糖尿病患者死亡的主要原因^[2]。因此,需要对合并有糖尿病的CVD患者进行严格的糖尿病管理,从而降低病死率。在糖尿病的管理中,药物治疗是关键。2007年有研究表明罗格列酮会增加心血管风险,美国食品药品监督管理局(FDA)要求新型降糖药物必须进行心血管风险评估(CVOTs)^[3]。目前,已获得FDA批准、能降低T2DM患者心血管风险的药物主要有钠-葡萄糖协同转运蛋白2(SGLT2)抑制剂(卡格列净、恩格列净、达格列净)^[4]和胰高血糖素样肽-1受体激动剂(利拉鲁肽、杜拉鲁肽)^[3]。

SGLT2抑制剂是一种新型的口服降糖药,主要通过抑制肾脏近端小管的SGLT2减少葡萄糖的

重吸收,增加尿糖排泄,从而降低血糖。大量的研究表明,SGLT2抑制剂除了能降低血糖治疗糖尿病之外,对心血管方面也有明显的获益作用。其中,3个CVOTs研究包括EMPA-REG OUTCOME研究、CANVAS研究和DECLARE-TIMI 58研究分别表明恩格列净、卡格列净和达格列净能显著降低T2DM和CVD高危患者主要心血管事件风险、心血管死亡风险、心力衰竭(HF)住院率等^[4]。然而,关于SGLT2抑制剂心血管获益的确切机制目前仍不清楚。本文查阅和学习了近期相关文献,总结出SGLT2抑制剂对心血管获益作用的可能机制如下。

1 对心血管病理生理机制的影响

1.1 改善肾脏应激、抑制交感神经系统

T2DM患者由于SGLT2的活动增强,近端小管上皮细胞线粒体耗氧会增加,使肾皮质氧分压降低导致缺氧,此时,肾脏会处于一种应激状态,使传入感觉神经兴奋性增加,继而激活交感神经系统^[5]。交感神经系统的异常激活是HF等CVD的

¹暨南大学附属第一医院心内科(广州,510630)

通信作者:陈冬冬,E-mail:449244049@qq.com

重要病理生理机制之一。对神经源性高血压 Schlager(BPH/2J)小鼠进行化学去交感神经支配减少了肾脏中 SGLT2 的表达,并观察到小鼠代谢和血流动力学参数得到了改善。进一步实验发现,达格列净治疗能降低小鼠心脏和肾脏酪氨酸羟化酶染色面积(交感神经系统活性的参数)和去甲肾上腺素水平^[6]。这表明 SGLT2 抑制剂可能通过抑制肾脏近端小管 SGLT2 的活动,减轻肾脏应激,从而抑制交感神经系统的异常激活。此外,心率可以间接反映心脏的自主神经功能,静息心率 >70 次/min 与 CVD 发病率和总病死率显著相关^[7]。研究表明,鲁格列净可以显著降低 >70 次/min 的静息心率,而对 <70 次/min 的静息心率无影响^[8],提示 SGLT2 抑制剂可能只会抑制 T2DM 状态时因 SGLT2 活动增强而异常激活的交感神经系统,发挥心血管获益作用。

1.2 抑制炎症反应

慢性炎症在 CVD 和糖尿病的发生发展中起着重要作用。最近一项随机对照研究证明,在血糖正常的兔模型中用达格列净治疗,可以降低动脉粥样硬化斑块中炎症标记物 mRNA 和蛋白质的表达,从而减少炎症因子,包括白细胞介素-1 β 、白细胞介素-6、肿瘤坏死因子- α 、核转录因子- κ B 等^[9]。此外,在动脉粥样硬化发病过程中,巨噬细胞起着核心作用。SGLT2 抑制剂能够显著降低巨噬细胞的浸润,并减少 M1 型巨噬细胞,增加 M2 型巨噬细胞,从而减少动脉粥样硬化和炎症^[9]。

1.3 利尿和改善电解质平衡

通过利尿控制液体潴留是治疗和改善 HF 症状的基石之一。传统的利尿剂如袢利尿剂和噻嗪类利尿剂,虽然能通过促进水钠排泄而缓解 HF 的症状,但是并没有被证明能改善 HF 患者的预后。其中的一个机制是由于袢利尿剂抑制了致密斑上的 Na-K-2Cl 共转运体(NKCC2),利尿、利钠的同时激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS 系统),破坏了“管-球平衡”^[10]。SGLT2 抑制剂通过增加尿糖浓度,产生渗透性利尿作用的同时并不会抑制致密斑上的 NKCC2,因而不会激活 RAAS 系统^[10]。此外,传统利尿剂会增加镁的排泄而导致低镁血症,而 SGLT2 抑制剂能减少尿镁排泄,增加血清镁的水平^[11]。多项研究表明,镁缺乏与 CVD 风险相关,正常范围内增加血清镁能够降低 HF 风险^[11]。

1.4 升高红细胞压积

如前所述,T2DM 患者肾皮质氧分压降低,导致缺氧而造成损伤。近端小管的损伤会诱导位于其附近、生成促红细胞生成素(EPO)的成纤维细胞转化为肌成纤维细胞^[12],减少 EPO 的生成。SGLT2 抑制剂能减少肾脏的代谢应激,在一定程度上逆转肌成纤维细胞为成纤维细胞,从而增加 EPO 生成,升高红细胞压积^[5]。一项对 EMPA-

REG OUTCOME 数据进行亚分析的研究表明,红细胞压积的升高降低心血管死亡风险约 50%^[5]。

1.5 改善心外膜脂肪组织及脂肪因子

生理情况下,心外膜脂肪组织可以为冠状动脉提供机械支持,保护其免受心脏收缩产生的机械压力,同时还充当心肌的能量仓库,为心脏收缩提供多达 50%~70% 的能量^[13]。但是,当心外膜脂肪过载超出心肌细胞的氧化能力造成储存与释放失调时,就会导致心肌细胞内脂质积累,使中间脂毒性分子逐渐增多,导致“脂毒性心肌病”^[13]。研究表明,达格列净可以减少心外膜脂肪组织累积,从而有助于降低 HF 风险^[14]。另外,有研究表明,SGLT2 抑制剂能够降低循环瘦素水平(一种脂肪因子,会促进动脉粥样硬化和炎症等),增加脂联素水平(另一种脂肪因子,有抗动脉粥样硬化等作用)^[15]。

2 对心血管危险因素的影响

2.1 降低血糖

高血糖可以影响血管内皮细胞功能、促进炎症和加速动脉粥样硬化的进展。长期慢性的高血糖会使糖化血红蛋白(HbA1c)升高,而 HbA1c 水平已被证实与心血管事件有关^[16]。SGLT2 抑制剂能够通过增加尿糖排泄而降低血糖和 HbA1c 水平。此外,SGLT2 抑制剂对 HbA1c 的降低效应不仅在短期内与其他降糖药物(如磺脲类)相当(0.7%~1%),而且在长期上表现出了更好的持久性^[4]。

2.2 改善血脂代谢异常

众所周知,血脂代谢异常在 CVD 中起着重要作用,SGLT2 抑制剂能降低血清总胆固醇(TC)和甘油三酯(TG)水平,升高高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平。尽管有研究表明,SGLT2 抑制剂会使低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平升高,似乎与心血管获益的结果相违背。但是进一步研究表明,SGLT2 抑制剂能够改变 LDL-C 亚型的比值,即增加 IB LDL-C,减少 SD LDL-C,而后者因为循环时间长、穿透动脉壁能力强和更易氧化而更容易诱发 CVD^[17]。

2.3 降低尿酸

高尿酸血症会增加 HF 风险和病死率,降尿酸治疗可以改善心血管预后^[11]。一项共纳入 34 941 例患者的随机对照临床研究结果显示,SGLT2 抑制剂能显著降低血清尿酸,认为其机制是由于尿葡萄糖浓度增加,通过作用葡萄糖转运蛋白 9,减少尿酸重吸收^[18]。

2.4 减少尿微量白蛋白

近年来有研究报道指出,尿微量白蛋白(MAU)对于射血分数降低性心衰(HFrEF)的预测、诊断和疗效评估与 N 末端脑钠肽前体(NT-proBNP)有相同的作用^[19]。另外,在射血分数保留性心衰(HFpEF)患者中,MAU 也同样可以作为诊断的生物标记物,与 NT-proBNP 联合检测可以

提高 HFpEF 诊断的准确性^[19]。同时, MAU 也与糖尿病患者心血管事件的风险增加相关^[20]。最近一项全球临床试验的大型分析表明, 恩格列净可以显著降低 T2DM 患者 MAU 水平^[20]。

2.5 减轻肥胖、改善胰岛素抵抗

肥胖会导致持续的低级别炎症反应, 增加促炎因子的表达, 促进心肌纤维化^[21]。有研究发现, SGLT2 抑制剂治疗 6 个月后, 通常可以使患者体重下降 2~3 kg^[4]。胰岛素抵抗与 CVD 风险之间存在很大的相关性^[22]。研究指出, SGLT2 抑制剂能提高外周组织的胰岛素敏感性, 增强 β 细胞的功能, 改善胰岛素分泌^[4]。

3 对血管结构和功能的影响

3.1 改善内皮细胞障碍

内皮细胞障碍不仅预兆动脉粥样硬化性 CVD 的发生, 而且促进 CVD 的进展^[23]。高血糖状态会使线粒体内葡萄糖代谢增加而产生活性氧(ROS), 增加氧化应激, 破坏内皮细胞功能^[24]。有许多证据表明内皮细胞中存在功能性的 SGLT2, 如血管组织中检测到 SGLT2 mRNA 的表达等。因此, SGLT2 抑制剂似乎可以通过作用于内皮细胞的 SGLT2, 减少内皮细胞摄取葡萄糖, 减少 ROS 产生, 降低氧化应激, 从而改善血管内皮细胞功能障碍^[24]。

3.2 改善动脉僵硬度

动脉僵硬度的增加会改变血流动力学, 导致左心室肥大、心肌缺血和纤维化等, 最终导致心肌舒张和(或)收缩功能障碍, 使心血管风险升高^[25]。有研究发现, 经达格列净治疗 8 周后, 糖尿病小鼠的动脉僵硬度得到了明显的改善^[26]。

3.3 降低血压

高血压与心血管事件风险密切相关, 降压治疗可以降低 CVD 病死率等风险。一项 Meta 分析结果表明, SGLT2 抑制剂相比安慰剂能够降低 T2DM 患者 24 h 平均收缩压/舒张压达 3.62/1.70 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)^[27]。

4 对心脏结构和功能的影响

4.1 抑制心肌纤维化, 改善心室重构

心室负向重构是 HF 发生和发展的基本机制, 而正向重构是评价一个药物对 HF 疗效情况、疾病进展影响及患者生存率影响的重要标记^[28]。在一项动物研究中, 恩格列净能提高糖尿病小鼠心肌组织抗氧化酶活性、减轻氧化应激, 同时显著减少转化生长因子 β 、I 型胶原纤维、III 型胶原纤维等, 从而明显抑制心肌纤维化^[29]。该项动物研究还表明, 恩格列净能改善糖尿病小鼠左心室舒张期内径和舒张期室间隔厚度, 明显恢复短射分数、射血分数、E/A 比值等心室功能指标^[29]。

4.2 改善心肌能量代谢

正常的心肌细胞有很强的代谢灵活性, 能够根据工作负荷的程度、能量底物的可用性和神经激素

的活动选择不同能量底物, 以维持其正常功能^[30]。但是, 最主要的能量底物还是游离脂肪酸和葡萄糖(约占心脏 ATP 产生的 90%), 其次是酮体(10%~15%), 最后是其他的底物(1%~2%)^[30]。在 T2DM 或 HF 时, 脂肪酸氧化失调、葡萄糖摄取和氧化障碍导致心肌能量代谢受损进而出现功能障碍, 在这种情况下, 心肌酮体利用增加, 并可能作为衰竭心脏的一种“超级燃料”, 比葡萄糖和游离脂肪酸更有效地产生 ATP^[31]。SGLT2 抑制剂能够增加肝脏合成酮体和减少尿酮排泄, 轻度增加血中酮体的水平, 使心肌细胞能够利用酮体产生更多 ATP, 从而改善心肌能量代谢情况, 减少氧耗, 提高心脏效率^[31]。

4.3 改善心肌细胞的离子平衡

钙是心肌细胞兴奋-收缩偶联机制的重要偶联因子, 因此心肌细胞内的钙离子平衡对于心脏的有效收缩至关重要。在 HF 和糖尿病的情况下, 心肌细胞钠氢交换体 1(NHE-1)活性上调, 导致细胞内钠的含量显著增加^[32]。这时, 钙便会通过钠-钙交换体分别从细胞外流入、线粒体中流出到心肌细胞的细胞质中, 导致钙超载^[31]。有研究表明, SGLT2 抑制剂能抑制小鼠心肌细胞的 NHE-1, 以逆转这种钙超载^[32]。

4.4 抑制心肌缺血再灌注损伤

急性心肌梗死患者即使得到及时有效的血运重建治疗, 也会发生一系列的病理生理变化如氧化应激、炎症等, 最后出现不可逆的细胞凋亡或坏死, 这称为再灌注损伤^[33]。Andreadou 等^[34]对近年来各类型 SGLT2 抑制剂在心肌缺血再灌注损伤和心肌梗死面积方面的临床前研究进行了概述, 表明 SGLT2 抑制剂可以减少心肌缺血再灌注损伤, 减少梗死面积, 改善心功能, 可能的机制涉及抑制 NHE、激活 STAT3 信号通路和 AMP 激活蛋白激酶(AMPK)等。

4.5 增加心肌自噬能力

有研究表明 HF 时, 心肌细胞的自噬能力明显下降, 而自噬是由溶酶体介导的降解过程, 能清除心肌细胞内累积的葡萄糖、脂质和功能障碍的线粒体, 减少 ROS, 减轻氧化应激和降低炎症^[35]。SGLT2 抑制剂促进尿糖排泄而导致的热量损失, 会触发与营养缺乏状态相似的系统转录重编程, 激活 AMPK, 从而诱导心肌自噬增加^[36]。

4.6 改善冠状动脉微循环

最近有研究认为, 冠状动脉微循环障碍是 HFpEF 发病的新机制, 在 HFpEF 患者中普遍存在, 也许可以成为治疗 HFpEF 的靶点^[37]。研究发现, 经过恩格列净治疗 10 周后, 小鼠冠状动脉微循环得到了显著的改善, 可能机制是恩格列净提高了小鼠中 L-精氨酸/不对称二甲基精氨酸的比值, 增加了 NO 的生物利用度^[38]。

5 总结

大量的证据表明新型口服降糖药物 SGLT2 抑制剂具有显著的心血管获益作用,然而具体的机制仍未明确。目前认为,SGLT2 抑制剂的心血管获益作用是多方面共同作用的结果。期待未来更多的研究揭示 SGLT2 抑制剂发挥心血管获益作用的确切机制,为 CVD 提供更多更好的治疗靶点。

参考文献

- [1] Timmis A, Townsend N, Gale CP, et al. European society of cardiology; cardiovascular disease statistics 2019[J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(1):12-85.
- [2] Dong W, Wan E, Bedford LE, et al. Prediction models for the risk of cardiovascular diseases in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review[J]. *Public Health*, 2020, 186:144-156.
- [3] Urquhart S, Willis S. Long-acting GLP-1 receptor agonists: Findings and implications of cardiovascular outcomes trials[J]. *JAAPA*, 2020, 33(S8 Suppl 1): 19-30.
- [4] Brown E, Wilding JP, Alam U, et al. The expanding role of SGLT2 inhibitors beyond glucose-lowering to cardiorenal protection[J]. *Ann Med*, 2020;1-32.
- [5] Sano M, Goto S. Possible Mechanism of Hematocrit Elevation by Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and Associated Beneficial Renal and Cardiovascular Effects[J]. *Circulation*, 2019, 139(17):1985-1987.
- [6] Herat LY, Magno AL, Rudnicka C, et al. SGLT2 inhibitor-induced sympathoinhibition: a novel mechanism for cardiorenal protection[J]. *JACC Basic Transl Sci*, 2020, 5(2):169-179.
- [7] Lonn EM, Rambihar S, Gao P, et al. Heart rate is associated with increased risk of major cardiovascular events, cardiovascular and all-cause death in patients with stable chronic cardiovascular disease: an analysis of ONTARGET/TRANSCEND[J]. *Clin Res Cardiol*, 2014, 103(2):149-159.
- [8] Sano M, Chen S, Imazeki H, et al. Changes in heart rate in patients with type 2 diabetes mellitus after treatment with luseogliflozin: Subanalysis of placebo-controlled, double-blind clinical trials[J]. *J Diabetes Investig*, 2018, 9(3):638-641.
- [9] Lee SG, Lee SJ, Lee JJ, et al. Anti-inflammatory effect for atherosclerosis progression by sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT-2) inhibitor in a normoglycemic rabbit model[J]. *Korean Circ J*, 2020, 50(5):443-457.
- [10] Verma A, Patel AB, Waikar SS. SGLT2 inhibitor: not a traditional diuretic for heart failure[J]. *Cell Metab*, 2020, 32(1):13-14.
- [11] Ray EC. Evolving understanding of cardiovascular protection by SGLT2 inhibitors: focus on renal protection, myocardial effects, uric acid, and magnesium balance[J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2020, 54:11-17.
- [12] Takaori K, Nakamura J, Yamamoto S, et al. Severity and frequency of proximal tubule injury determines renal prognosis[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2016, 27(8): 2393-2406.
- [13] Ferrara D, Montecucco F, Dallegri F, et al. Impact of different ectopic fat depots on cardiovascular and metabolic diseases[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(12): 21630-21641.
- [14] Sato T, Aizawa Y, Yuasa S, et al. The effect of dapagliflozin treatment on epicardial adipose tissue volume and P-wave indices: An ad-hoc analysis of the previous randomized clinical trial[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2020, 27(12):1348-1358.
- [15] Wu P, Wen W, Li J, et al. Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials on the effect of SGLT2 inhibitor on blood leptin and adiponectin level in patients with type 2 diabetes[J]. *Horm Metab Res*, 2019, 51(8):487-494.
- [16] Shin SH, Claggett B, Pfeffer MA, et al. Hyperglycaemia, ejection fraction and the risk of heart failure or cardiovascular death in patients with type 2 diabetes and a recent acute coronary syndrome[J]. *Eur J Heart Fail*, 2020, 22(7):1133-1143.
- [17] Szekeres Z, Toth K, Szabados E. The effects of SGLT2 inhibitors on lipid metabolism[J]. *Metabolites*, 2021, 11(2).
- [18] Zhao Y, Xu L, Tian D, et al. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors on serum uric acid level: A meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2018, 20(2):458-462.
- [19] Chen L, Jin C, Chen L, et al. Value of microalbuminuria in the diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction[J]. *Herz*, 2021, 46(Suppl 2):215-221.
- [20] Cherney D, Lund SS, Perkins BA, et al. The effect of sodium glucose cotransporter 2 inhibition with empagliflozin on microalbuminuria and macroalbuminuria in patients with type 2 diabetes [J]. *Diabetologia*, 2016, 59(9):1860-1870.
- [21] 李雪博,李昌海,王孝锋,等. 心外膜脂肪组织、肥胖与心房颤动的研究进展[J]. *临床心血管病杂志*, 2020, 36(2):193-195.
- [22] Gast KB, Tjeerdema N, Stijnen T, et al. Insulin resistance and risk of incident cardiovascular events in adults without diabetes: meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2012, 7(12):e52036.
- [23] Katakami N. Mechanism of development of atherosclerosis and cardiovascular disease in diabetes mellitus[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2018, 25(1):27-39.
- [24] El-Daly M, Pulakazhi Venu VK, Saifeddine M, et al. Hyperglycaemic impairment of PAR2-mediated vasodilation: Prevention by inhibition of aortic endothelial sodium-glucose-co-Transporter-2 and minimizing oxidative stress[J]. *Vascul Pharmacol*, 2018, 109:56-71.
- [25] 刘圣,周骏腾,张庆. 动脉僵硬度无创评估及其在心力衰竭中的应用[J]. *心血管病学进展*, 2020, 41(11): 1160-1163.
- [26] Lee DM, Battson ML, Jarrell DK, et al. SGLT2 inhibition via dapagliflozin improves generalized vascular dysfunction and alters the gut microbiota in type 2 diabetic mice[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2018, 17(1):62.

• 论著-临床研究 •
冠心病

急性心肌梗死并发室间隔穿孔患者院内死亡的相关因素分析*

肖文涛¹ 张静¹ 高传玉² 郭素萍¹ 刘煜昊³ 赵子牛⁴ 齐大屯² 叶发民¹ 张优⁵

[摘要] 目的:分析急性心肌梗死(AMI)并发室间隔穿孔(VSR)患者院内死亡的相关因素。方法:回顾性分析我院冠心病监护病房(CCU)2018年1月—2020年12月收治的92例AMI并VSR患者的临床资料,根据是否发生院内死亡,将患者分为院内死亡组(45例)和院内存活组(47例),分析患者院内死亡的相关因素。结果:AMI并发VSR患者院内病死率为48.9%。院内存活组与院内死亡组患者入住CCU时Killip心功能Ⅲ~Ⅳ级、B型利钠肽(BNP)水平、平均动脉压(MAP)、血乳酸、白细胞、C反应蛋白(CRP)、序贯器官衰竭评分(SOFA评分)、住院期间合并消化道出血患者比例、手术治疗患者比例及住院时长均差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。Logistic多因素回归分析显示,患者入住CCU时SOFA评分($OR = 1.501, 95\%CI: 1.211 \sim 1.862, P < 0.01$)及住院期间手术治疗($OR = 0.035, 95\%CI: 0.007 \sim 0.168, P < 0.01$)是患者院内死亡的独立相关因素。结论:手术(介入封堵术及外科修补术)是治疗AMI并发VSR患者的有效手段,而患者入住CCU第1天的SOFA评分可能与患者院内死亡相关。

[关键词] 心肌梗死;室间隔穿孔;病死率

DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2021.12.003

[中图分类号] R542.2 **[文献标志码]** A

*基金项目:河南省医学科技攻关计划项目(No:201602210)

¹阜外华中心血管病医院 河南省人民医院心脏中心 心脏重症医学科 冠心病重症监护室(郑州,451464)

²阜外华中心血管病医院冠心病病区

³阜外华中心血管病医院结构性心脏病病区

⁴阜外华中心血管病医院心脏外科

⁵河南省心血管流行病学研究中心

通信作者:郭素萍,E-mail:gsp389@126.com

- [27] Georgianos PI, Agarwal R. Ambulatory blood pressure reduction with SGLT-2 inhibitors: dose-response meta-analysis and comparative evaluation with low-dose hydrochlorothiazide[J]. *Diabetes Care*, 2019, 42(4):693-700.
- [28] Singh JS, Fathi A, Vickneson K, et al. Research into the effect of SGLT2 inhibition on left ventricular remodelling in patients with heart failure and diabetes mellitus(REFORM) trial rationale and design[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2016, 15:97.
- [29] Li C, Zhang J, Xue M, et al. SGLT2 inhibition with empagliflozin attenuates myocardial oxidative stress and fibrosis in diabetic mice heart[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2019, 18(1):15.
- [30] Karwi QG, Biswas D, Pulinkunnil T, et al. Myocardial Ketones Metabolism in Heart Failure[J]. *J Card Fail*, 2020, 26(11):998-1005.
- [31] Joshi SS, Singh T, Newby DE, et al. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor therapy: mechanisms of action in heart failure[J]. *Heart*, 2021, 107(13):1032-1038.
- [32] Uthman L, Baartscheer A, Bleijlevens B, et al. Class effects of SGLT2 inhibitors in mouse cardiomyocytes and hearts: inhibition of Na/H exchanger, lowering of cytosolic Na and vasodilation[J]. *Diabetologia*, 2018, 61(3):722-726.
- [33] Neri M, Riezzo I, Pascale N, et al. Ischemia/reperfusion injury following acute myocardial infarction: A critical issue for clinicians and forensic pathologists[J]. *Mediators Inflamm*, 2017;7018393.
- [34] Andreadou I, Bell RM, Bøtker HE, et al. SGLT2 inhibitors reduce infarct size in reperfused ischemic heart and improve cardiac function during ischemic episodes in preclinical models[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2020, 1866(7):165770.
- [35] Packer M. Molecular, cellular, and clinical evidence that sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors act as neurohormonal antagonists when used for the treatment of chronic heart failure[J]. *J Am Heart Assoc*, 2020, 9(16):e016270.
- [36] Osataphan S, Macchi C, Singhal G, et al. SGLT2 inhibition reprograms systemic metabolism via FGF21-dependent and-independent mechanisms[J]. *JCI Insight*, 2019, 4(5).
- [37] Shah SJ, Lam C, Svedlund S, et al. Prevalence and correlates of coronary microvascular dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction: PROMIS-HF-pEF[J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(37):3439-3450.
- [38] Adingupu DD, Göpel SO, Grönros J, et al. SGLT2 inhibition with empagliflozin improves coronary microvascular function and cardiac contractility in prediabetic ob/ob-/-mice[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2019, 18(1):16.

(收稿日期:2021-05-19;修回日期:2021-06-26)