

SGLT2 抑制剂治疗心力衰竭潜在机制的新认识

廖梦阳¹ 廖玉华¹ 余森¹ 陈霄¹ 袁璟¹ 程翔¹

[摘要] 钠-葡萄糖协同转运蛋白 2(SGLT2)抑制剂已成为治疗心力衰竭(心衰)的新兴药物,但其作用机制尚不清楚。健康人心肌细胞仅表达 SGLT1,SGLT2 定位在肾脏近曲小管和心外膜脂肪组织(EAT),在疾病状态下高表达。舒张性心衰患者发生 EAT 堆积,EAT 高表达 SGLT2 和分泌脂肪细胞因子,介导心肌纤维化和心肌肥厚;心肌细胞高表达 SGLT1 介导细胞内 Na⁺ 超载。基于 SGLT2/1 在心脏和肾脏的分布,我们推测 SGLT2 抑制剂治疗心衰的潜在作用机制主要涉及心脏血流动力学和心脏代谢重构,EAT-SGLT2 可能是心脏代谢重构防治的重要靶点。

[关键词] 心力衰竭;钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂;心外膜脂肪组织;钠-葡萄糖协同转运蛋白 2/1;心脏代谢重构

DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2022.01.001

[中图分类号] R541.6 [文献标志码] C

Novel insight into the potential mechanisms of SGLT2 inhibitors in heart failure

LIAO Mengyang LIAO Yuhua YU Miao CHEN Xiao YUAN Jing CHENG Xiang
(Department of Cardiology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, 430022, China)

Corresponding author: LIAO Yuhua, E-mail: liaoyh27@163.com

Summary The efficacy of sodium glucose cotransporter 2(SGLT2) inhibitors in the treatment of heart failure have been demonstrated in cardiovascular outcome trials, but its mechanism is not clear. Cardiomyocytes in healthy human only express SGLT1, and SGLT2 is localized in renal proximal convoluted tubules and epicardial adipose tissue(EAT), which is highly expressed in disease state. EAT accumulation occurs in patients with diastolic heart failure. EAT highly expresses SGLT2 and secretes adipocytokines, which mediates myocardial fibrosis and myocardial hypertrophy; High expression of SGLT1 in cardiomyocytes mediates intracellular Na⁺ overload. Based on the distribution of SGLT2/1 in heart and kidney, we speculate that the potential mechanism of SGLT2 inhibitor in the treatment of heart failure mainly involves cardiac hemodynamics and cardiac metabolic remodeling. EAT-SGLT2 may be an important target for the prevention and treatment of cardiac metabolic remodeling.

Key words heart failure; sodium glucose cotransporter 2 inhibitor; epicardial adipose tissue; sodium glucose cotransporter 2/1; cardiac metabolic remodeling

慢性心力衰竭(心衰)临床研究在过去 30 年的显著进展是神经激素拮抗剂治疗心衰,改善心室重构、降低心衰病死率。1991 年以前,心衰治疗是通过强心-利尿-扩张血管治疗,改善血流动力学,缓解心衰症状,让患者症状好转出院。1991 年 SOLVD 试验首次揭示了在强心利尿治疗基础上,加用血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI),降低心衰患者死亡风险 16%($P=0.0036$)^[1];1999 年 CIBIS- II 试验加用 β 受体阻滞剂,能够使心衰患者全因死亡风险降低 34%($P<0.0001$)^[2];2011 年 EMPHASIS-HF 研究加用醛固酮受体拮抗剂,降低心衰患者心血管死亡风险 24%($P=0.01$)^[3];2014 年 PARA-

DIGM-HF 研究在心衰标准治疗基础上,应用血管紧张素-脑啡肽酶抑制剂,与依那普利相比,减少全因死亡风险 16%($P<0.001$)^[4]。近年来,钠-葡萄糖协同转运蛋白 2(sodium-dependent glucose transporters 2,SGLT2)抑制剂成为了治疗心衰的新兴药物,但是,其治疗心衰的作用机制尚不清楚。

1 SGLT2 抑制剂治疗心衰的研究进展

2019 年公布 DAPA-HF 研究,与安慰剂相比,达格列净治疗射血分数下降的心衰(HFrEF)患者主要终点事件风险降低 26%($P<0.001$)、首次心衰恶化风险降低 30%、心血管死亡风险降低 18%^[5],为降糖药治疗心衰提供了循证医学证据。2020 年 EMPEROR-Reduced 研究再次验证与安慰剂相比,恩格列净治疗 HFrEF 患者主要终点事件风险降低 25%($P<0.001$)、心衰再住院风险降

¹华中科技大学同济医学院附属协和医院心内科(武汉,430022)

通信作者:廖玉华,E-mail:liaoyh27@163.com

低 30% ($P < 0.0001$)^[6]。2021 年 EMPEROR-Pre-served 研究再添新证据,与安慰剂相比,恩格列净治疗射血分数保留的心衰(HFpEF, LVEF > 40%)患者降低主要终点事件风险 21% ($P < 0.001$)、心衰再住院风险 27% ($P < 0.001$);对 LVEF < 50%、 $\geq 50\% \sim < 60\%$ 和 $\geq 60\%$ 各亚组均有利, LVEF < 50% 亚组人群获益更多^[7]。2021 年 SOLOIST-WHF 研究应用索格列净治疗近期恶化心衰患者,显著降低主要终点事件风险 33% ($P < 0.001$),心血管死亡风险减少 16%,全因死亡风险减少 18%^[8]。2021 ACC 会议发布 SOLOIST-WHF 和 SCORED 两项研究^[8-9] 的汇总分析,与安慰剂相比,整个队列 11 784 例患者索格列净降低复合终点风险 28% ($P = 0.000 002$),主要终点包括心血管死亡、心衰住院和肾衰住院;心衰队列 4500 例患者索格列净治疗使不同射血分数心衰患者的主要终点事件发生率均显著降低, LVEF $\leq 40\%$ 亚组 HR - 22% ($P = 0.02$), LVEF 40% ~ 50% 亚组 HR - 43% ($P = 0.002$), LVEF $\geq 50\%$ 亚组 HR - 33% ($P = 0.006$),男性和女性人群结果相似。因此,2021 年 SGLT2 抑制剂治疗全射血分数谱心衰研究再添新证据。

2 SGLT2 抑制剂治疗心衰的潜在机制

SGLT2 抑制剂类药物研究的初衷是寻找新型降糖药物,临床试验中发现其心脏保护作用,尤其是减少心衰住院。SGLT2 抑制剂治疗心衰的药理学研究比较匮乏,治疗心衰的病理生理作用仍然是推测性的,本文拟归纳为两大作用:血流动力学作用和心脏代谢重构作用。

2.1 SGLT2 抑制剂调节血流动力学

SGLT2 抑制剂的血流动力学作用被归纳在文献^[10]。在肾脏, SGLT2 被定位在近曲小管上皮和再吸收过滤的葡萄糖。SGLT2 抑制剂介导近曲小管的钠尿,增加钠传递到致密斑,激活肾小管反馈、入球血管收缩和降低肾小球压力,这个肾内血流动力学效应可以解释 30% ~ 40% 肾小球压力的减少。通过²³Na-MRI 测量钠浓度,达格列净治疗 2 型糖尿病(T2DM)患者(59 例)6 周,显著减少皮肤钠浓度, SGLT2 抑制剂减少血浆容量和体内总钠含量,可以防止机体容量扩张和心衰住院风险。SGLT2 抑制剂治疗 T2DM 患者通常会降低收缩压(SBP) 4 ~ 6 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa) 和舒张压(DBP) 1 ~ 2 mmHg。在肾功能正常 T2DM 患者中,由于引起了负的热量平衡, SGLT2 抑制剂相关的糖尿导致患者胰岛素非依赖的糖化血红蛋白(HbA1c) 减少 0.7% ~ 1.0% 和体重减轻 2 ~ 3 kg。SGLT2 抑制剂渗透性利尿,每日额外增加 300 ~ 400 mL 液体排除^[11]。SGLT2 抑制剂的药理作用包括:①降糖:HbA1c 降低 0.7% ~ 1.0%;②减重:

体重减轻 2 ~ 3 kg;③利尿:每日额外排尿 300 ~ 400 mL;④降压:SBP 降低 4 ~ 6 mmHg。这些作用与 SGLT2 抑制剂治疗心衰改善血流动力学有关。

肥胖 HFpEF 患者心外膜脂肪组织(EAT)增加(HFpEF_{EAT+}, 77 例)与不增加(HFpEF_{EAT-}, 92 例)相比,左心室偏心指数和心包限制程度更高,但静息状态双心室结构和功能相似;血流动力学异常表现在静息和运动时有更高的右房压、肺动脉压和肺毛细血管楔压,峰值耗氧量(VO_2) 两组减少, HFpEF_{EAT+} 患者 VO_2 减少 20% ($P < 0.01$),推测 EAT 增加与血流动力学障碍有关^[12]。

2.2 SGLT2 抑制剂调节心脏代谢重构

T2DM 合并心血管病患者(10 例)给予恩格列净治疗 3 个月后,超声心动图和组织多普勒测量左心室质量指数显著降低,心室舒张功能参数得到显著改善^[13]。SGLT2 抑制剂改善心功能是对心脏的直接作用吗?关于舒张性心衰由 EAT 介导心脏代谢重构的假设,笔者有过初步描述^[14]。为了进一步认识 EAT 介导心脏代谢重构的可能性,我们设想 EAT 与 SGLT 表达存在关联。

在心脏, Zhou 等^[15] 采用实时定量 PCR 检测 23 例人体组织 SGLT1 和 2 基因表达, SGLT1 在小肠和肾脏表达,惊奇发现 SGLT1 在心肌细胞表达,而 SGLT2 在骨骼肌和肾脏表达。Di Franco 等^[16] 研究未见 SGLT2 在人的正常或病理心肌组织中表达, SGLT1 在人正常心肌组织表达和在缺血和肥厚心肌组织表达显著上调,与细胞内第二信使腺苷酸激活蛋白激酶(AMPK)、细胞外信号调节激酶 1 和 2(ERK-1/2)、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)的激活域磷酸化增加有关。SGLT1 蛋白被定位在心肌细胞膜, SGLT1-mRNA 在 T2DM、缺血心肌和晚期心衰患者心脏增加表达^[17]。Lambert 等^[18] 研究发现,在 T2DM 肥胖的患者和大鼠(HIP)心室肌中 SGLT1 蛋白增加表达,与非糖尿病患者相比(73 ± 13)% 和正常鼠(WT)相比(61 ± 8)%, HIP 大鼠心肌细胞 $[Na^+]_i$ 升高,静息时 $[(14.7 \pm 0.9) \text{ mmol/L} : (11.4 \pm 0.7) \text{ mmol/L in WT}]$ 和电刺激时 $[(17.3 \pm 0.8) \text{ mmol/L} : (15.0 \pm 0.7) \text{ mmol/L}]$,在 HIP 和 WT 心肌细胞的 Na^+/K^+ 泵功能相似,提示更高的 $[Na^+]_i$ 是由于增加 Na^+ 进入糖尿病心脏,在 T2DM 患者和鼠模型,增加心肌细胞钠-葡萄糖协同转运蛋白表达,增加了 Na^+ 内流,引起 Na^+ 超载。Sayour 等^[19] 获得左心室(LV)标本,对照 LV(9 例)来自收缩功能正常换瓣患者,心衰 LV(71 例)来自心脏移植患者,与对照比较,心衰患者(DCM、IHD 和 IHD + T2DM, 但不在 HCM)左心室 SGLT1 mRNA 和蛋白表达显著上调(均 $P < 0.05$), SGLT1 mRNA 和

蛋白表达与左室舒张末期内径(LVEDD)呈正相关,与EF呈负相关(均 $P < 0.01$),SGLT1蛋白表达与AMPK α 磷酸化呈正相关,与ERK1/2磷酸化呈负相关(均 $P < 0.01$),研究发现SGLT1蛋白表达在心肌细胞而非纤维组织,该研究提示心衰患者心肌SGLT1上调与心室重构相关。由此可见,SGLT1蛋白参与心衰的发病机制,可能是心衰患者SGLT1表达上调,增加心肌细胞Na⁺内流,引起Na⁺超载;而AMPK、ERK-1/2、mTOR的磷酸化会增加SGLT1蛋白表达,SGLT1介导心功能损害;SGLT1表达与LVEDD呈正相关、与EF呈负相关,提示心衰患者心肌SGLT1上调参与心室重构。

在EAT,Díaz-Rodríguez等^[20]报道从52例心血管病(CVD)患者外科心脏手术中获取EAT标本,通过实时定量PCR(20例)、蛋白印迹和免疫组化检测SGLT2表达,达格列净诱导脂肪细胞分化根据脂肪滴(脂肪染色)和外淋巴素(perilipin)的水平来评估,结果发现SGLT2-mRNA和蛋白在EAT中高表达,而SGLT1表达很低,达格列净增加EAT的葡萄糖摄取[(20.95 ± 4.40) mg/dL : (12.97 ± 4.10) mg/dL, $P < 0.001$]和葡萄糖转运蛋白4水平[(2.09 ± 0.3) fold change, $P < 0.01$],减少趋化因子分泌和有利于创伤内皮细胞修复[(0.21 ± 0.05) open wound : (0.38 ± 0.08) open wound, $P < 0.05$],达格列净长时间处理改善基质血管细胞分化,脂肪染色减少[(539 ± 142) arbitrary units(a. u.) : (473 ± 136) a. u., $P < 0.01$]和外淋巴素表达减少[(121 ± 10) a. u. : (84 ± 11) a. u., $P < 0.01$]。冠心病患者(42例)EAT与皮下脂肪(SAT)活检发现,与SAT相比,EAT高表达和分泌促炎脂肪细胞因子(TNF- α 、IL-6、IL-1 β 和其他因子)和慢性炎症细胞浸润^[21]。EMPA-TROPISM二次分析^[22],相比安慰剂,恩格列净显著减少低EAT体积[-0.75 mL(95%CI -3.57~2.06) : -5.14 mL(95%CI -8.36~-1.92), $P < 0.05$],皮下脂肪组织面积也显著减少[-5.33 cm²(95%CI -12.61~1.95) : 9.13 cm²(95%CI -2.72~20.99), $P < 0.05$],恩格列净减少细胞外体积(-1.25% : 0.24%, $P < 0.01$),特别是减少基质体积[-7.24 mL(95%CI -11.59~-2.91) : 0.70 mL(95%CI -0.89~2.29); $P < 0.001$]和心肌细胞体积[-11.08 mL(95%CI -19.62~-2.55) : 0.80 mL(95%CI -1.96~3.55), $P < 0.05$],蛋白质组学发现恩格列净与显著减少炎症标志物相关;该研究提示恩格列净显著改善非糖尿病HF_rEF患者的肥胖、心肌间质纤维化、动脉硬化和炎症标志物。1030例T2DM患者平均随访4.7年,高EAT(>中位数水平)患者

增加终点事件风险($HR = 1.46$, 95%CI 1.13~1.88, $P = 0.004$),高EAT与增加心血管病和死亡风险相关($P = 0.041$)^[23]。应用恩格列净处理大鼠心室肌细胞,实验证实SGLT2抑制剂通过细胞内钙继发性减少和线粒体钙增加、心肌Na⁺/H⁺交换,通过间接途径降低心肌细胞内Na⁺浓度^[24]。因此,SGLT2抑制剂治疗心衰的作用机制并非是药物对心肌细胞的直接作用,通过Na⁺/H⁺交换降低细胞钠浓度;很可能是通过EAT-SGLT2途径,调节脂肪组织的代谢与炎症,发挥其药理学作用。

EAT与心室重构:55例男性CVD患者超声心动图检测EAT厚度作为连续变量,同时测量左室质量和体积,血浆和EAT活检标本进行分子和蛋白质组学分析,心脏伸展递质ST2与EAT厚度直接相关($r = 0.54$, $P < 0.01$),ST2基因与IL-33表达呈负相关($r = -0.50$, $P < 0.01$),CVD患者cAMP激活的交换蛋白(EPAC)表达与ST2基因直接关联($r = 0.74$, $P < 0.0001$),ST2/IL-33系统的局部蛋白和循环蛋白失衡与心室重构相关($P < 0.0001$)^[25],该研究揭示EAT引起心脏代谢重构。55例男性肥胖和T2DM合并冠心病患者在冠脉旁路移植术中获得EAT、SAT和血浆标本,肥胖和糖尿病与增加瘦素和减少脂联素相关,SAT高表达瘦素和IL-6,而EAT高表达内脏脂肪素,左心室收缩与舒张功能损害与血浆瘦素、抵抗素、IL-6和脂联素变化相关,肥胖和T2DM合并冠心病患者左心室舒张功能不良与循环脂肪因子密切相关^[26]。

SGLT2抑制剂降低EAT和改善心功能:SGLT2抑制剂治疗T2DM患者显著降低EAT容积或厚度^[27-32],见表1。一项随机双盲安慰剂对照临床试验将T2DM患者(100例)二甲双胍单药治疗随机分为2组,达格列净组(10 mg/d)24周治疗显著减少EAT厚度,与基线相比,24周减少20%、12周减少15%、12~24周减少7%($P < 0.01$),二甲双胍组(1000 mg/d)显著减少EAT但幅度较小,减少EAT与体重变化无相关性^[33]。53例T2DM患者给予SGLT2抑制剂治疗24周,EAT容积和厚度均显著降低[(37.8 ± 17.2) cm³ : (20.7 ± 7.0) cm³, $P < 0.001$ 和5.95 mm : 3.01 mm, $P < 0.001$],随着EAT厚度减少[EAT基线(5.95 ± 1.23) mm : 6个月(4.25 ± 1.50) mm和1年(3.01 ± 1.71) mm, $P < 0.001$],患者心室舒张功能逐渐改善[E/A基线(0.87 ± 0.19) : 6个月(0.90 ± 0.18)和1年(1.07 ± 0.26), $P < 0.001$]^[27]。回顾性观察T2DM合并急性冠脉综合征患者(44例),与对照组比较,恩格列净治疗(22例)3~6个月显著改善左室质量指数[(-14.1 ± 21.6) g/m² : (3.6 ± 18.7) g/m², $P = 0.006$]、左

房容积指数 $[-2.1 \pm 8.1) \text{ mL/m}^2 : (3.4 \pm 9.5) \text{ mL/m}^2, P=0.045]$ 和平均 E/e' 比值 $[-2.1 \pm 2.6) : (0.9 \pm 3.4), P=0.002]$ ^[13]。因此, SGLT2 抑制剂降低 EAT, 改善心室舒张功能。

综上所述,我们将 SGLT2 抑制剂治疗心衰的潜在作用机制归纳为两个方面,见图 1。(1) SGLT2 抑制剂调节血流动力学;SGLT2 抑制剂作用于近曲小管的 SGLT2,通过抑制钠-葡萄糖转运增加钠尿、渗透性利尿和降低血压,减轻心脏前后负荷,改善心脏血流动力学效应;通过肾脏的球管反射、入球小动脉收缩,降低肾小球囊内压,改善肾脏血流动力学效应。(2) SGLT2 抑制剂调节心脏代谢重构:①正常人的心肌细胞存在 SGLT1 和 EAT 存在 SGLT2,心衰时高表达;T2DM、肥胖、高血压、心室舒张功能不全等疾病患者发生 EAT 堆

积, EAT 高表达 SGLT2, SGLT2 抑制剂通过 EAT-SGLT2 途径,调节脂肪组织的代谢与炎症,阻止心肌纤维化,从而改善心脏代谢重构。② SGLT2 抑制剂也可以通过间接途径降低细胞内 Na^+ 浓度,保护心肌。③心衰患者心肌细胞 SGLT1 表达上调,而 AMPK、ERK-1/2、mTOR 的磷酸化增加 SGLT1 蛋白表达,引起心肌细胞 Na^+ 超载, SGLT1 介导心肌损害; SGLT1 高表达与 LVEDD 呈正相关、与 LVEF 呈负相关,提示心衰患者心肌细胞 SGLT1 上调参与心室重构。SGLT2 抑制剂治疗心衰潜在作用机制描述是一个开创性的假设,进一步开展 SGLT2 抑制剂治疗心衰作用机制研究是必要的,本文抛砖引玉,为 SGLT2 抑制剂治疗心衰提供理论依据。

表 1 SGLT2 抑制剂降低 EAT 容积或厚度的临床研究

Table 1 Clinical research of the SGLT2 inhibitors reduced volume or thickness of the EAT

药物	T2DM /例	治疗时间	EAT 检测方法	EAT 结果	参考文献
SGLT2 抑制剂	53	24 周	超声心动图	$(37.8 \pm 17.2) \text{ cm}^3 : (20.7 \pm 7.0) \text{ cm}^3, P < 0.001$	[27]
卡格列净 Canagliflozin	13	6 个月	超声心动图	$(9.3 \pm 2.5) \text{ mm} : (7.3 \pm 2.0) \text{ mm}, P < 0.001$	[28]
鲁格列净 Luseogliflozin	19	12 周	心脏磁共振	$117(96,136) \text{ cm}^3 : 111(88,134) \text{ cm}^3, P=0.048$	[29]
达格列净 Dapagliflozin	40	6 个月	超声心动图	$(16.4 \pm 8.3) \text{ cm}^3 : (4.7 \pm 8.8) \text{ cm}^3, P=0.01$	[30]
依格列净 Lpragliflozin	9	12 周	心脏磁共振	$102(79,126) \text{ cm}^3 : 89(66,109) \text{ cm}^3, P=0.008$	[31]
恩格列净 Empagliflozin	56	12 周	心脏磁共振	$V1(108.5 \pm 31.8) \text{ mL} : V3(106.9 \pm 31.8) \text{ mL}, P=0.09$	[32]

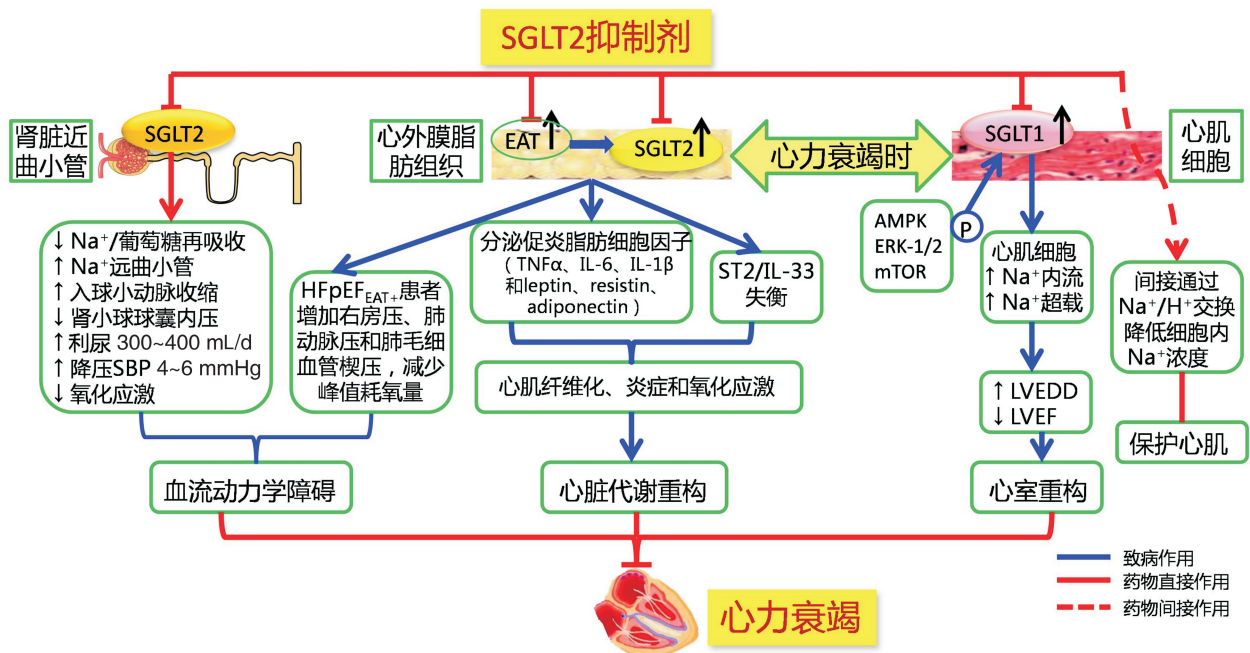


图 1 SGLT2 抑制剂治疗心衰的潜在作用机制

Figure 1 The potential mechanisms of SGLT2 inhibitors in heart failure

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] SOLVD Investigators, Yusuf S, Pitt B, et al. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure[J]. *N Engl J Med*, 1991, 325(5):293-302.
- [2] CIBIS-II Investigators and Committee. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II(CIBIS-II): a randomised trial[J]. *Lancet*, 1999, 353(9146):9-13.
- [3] Zannad F, McMurray JJ, Krum H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms[J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(1):11-21.
- [4] McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(11):993-1004.
- [5] McMurray J, 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.
- [6] 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.
- [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] 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.
- [9] Bhatt DL, Szarek M, Pitt B, et al. Sotagliflozin in patients with diabetes and chronic kidney disease[J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(2):129-139.
- [10] Yuliya L, Petter B, Udell JA, et al. Sodium glucose co-transporter-2 inhibition in heart failure: potential mechanisms, clinical applications and summary of clinical trials[J]. *Circulation*, 2017, 136(17):1643-1658.
- [11] List JF, Woo V, Morales E, et al. Sodium-glucose co-transport inhibition with dapagliflozin in type 2 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2009, 32(4):650-657.
- [12] Koepp KE, Obokata M, Reddy Y, et al. Hemodynamic and functional impact of epicardial adipose tissue in heart failure with preserved ejection fraction[J]. *JACC Heart Fail*, 2020, 8(8):657-666.
- [13] Lan N, Yeap BB, Fegan PG, et al. Empagliflozin and left ventricular diastolic function following an acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes[J]. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2021, 37(2):517-527.
- [14] 中国心衰中心联盟. 舒张性心力衰竭早期防治专家建议[J]. *临床心血管病杂志*, 2021, 37(1):1-6.
- [15] Zhou L, Cryan EV, D'Andrea MR, et al. Human cardiomyocytes express high level of Na⁺/glucose co-transporter 1(SGLT1)[J]. *J Cell Biochem*, 2003, 90(2):339-346.
- [16] Di Franco A, Cantini G, Tani A, et al. Sodium-dependent glucose transporters(SGLT) in human ischemic heart: A new potential pharmacological target[J]. *Int J Cardiol*, 2017, 243:86-90.
- [17] Banerjee SK, McGaffin KR, Pastor-Soler NM et al. SGLT1 is a novel cardiac glucose transporter that is perturbed in disease states [J]. *Cardiovascular Research*, 2009, 84(1):111-118.
- [18] Lambert R, Srodulski S, Peng XL, et al. Intracellular Na⁺ Concentration([Na⁺]_i) is elevated in diabetic hearts due to enhanced Na⁺-glucose cotransport[J]. *J Am Heart Assoc*, 2015, 4(9):e002183.
- [19] Sayour AA, Oláh A, Ruppert M, et al. Characterization of left ventricular myocardial sodium-glucose co-transporter 1 expression in patients with end-stage heart failure [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2020, 19(1):159.
- [20] Díaz-Rodríguez E, Agra RM, Fernández ÁL, et al. Effects of dapagliflozin on human epicardial adipose tissue: modulation of insulin resistance, inflammatory chemokine production, and differentiation ability[J]. *Cardiovasc Res*, 2018, 114(2):336-346.
- [21] Mazurek T, Zhang L, Zalewski A, et al. Human epicardial adipose tissue is a source of inflammatory mediators[J]. *Circulation*, 2003, 108(20):2460-2466.
- [22] Requena-Ibáñez JA, Santos-Gallego CG, Rodriguez-Cordero A, et al. Mechanistic insights of empagliflozin in nondiabetic patients with HFrEF: from the EMPA-TROPISM study[J]. *JACC Heart Fail*, 2021, 9(8):578-589.
- [23] Christensen RH, von Scholten BJ, Hansen CS, et al. Epicardial adipose tissue predicts incident cardiovascular disease and mortality in patients with type 2 diabetes[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2019, 18(1):114.
- [24] Baartscheer A, Schumacher CA, Wust RC, et al. Empagliflozin decreases myocardial cytoplasmic Na⁺ through inhibition of the cardiac Na⁺/H⁺ exchanger in rats and rabbits[J]. *Diabetologia*, 2017, 60(3):568-573.
- [25] Vianello E, Dozio E, Bandera F, et al. Dysfunctional EAT thickness may promote maladaptive heart remodeling in CVD patients through the ST2-IL33 system, directly related to EPAC protein expression[J]. *Scientific Reports*, 2019, 9(1):10331.
- [26] Toczyłowski K, Hirnle T, Harasiuk D, et al. Plasma concentration and expression of adipokines in epicardial and subcutaneous adipose tissue are associated with impaired left ventricular filling pattern[J]. *J Transl Med*, 2019, 17(1):310.
- [27] Braha A, Timar B, Diaconu L, et al. Dynamics of epicardial fat and heart function in type 2 diabetic patients initiated with SGLT-2 Inhibitors. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy* 2019, 12:2559-2566.

· 综述 ·

左心耳电隔离在持续性心房颤动治疗中的研究进展*

庞乃栋¹ 张楠² 郭敏² 孙萌² 王睿²

[摘要] 肺静脉隔离是心房颤动(房颤)导管消融的基石,对于阵发性房颤有良好效果,但在持续性房颤中的效果则不尽人意。肺静脉隔离以外的辅助消融策略有助于提高持续性房颤的手术成功率。左心耳不仅是心腔内血栓的常见起源,还是导致快速性房性心律失常发生或维持的因素,因而左心耳电隔离成为持续性房颤辅助消融策略之一,研究表明其可能有助于提高持续性房颤的手术成功率。本文就左心耳电隔离的相关研究进展作一综述。

[关键词] 心律失常;心房颤动;左心耳;导管消融

DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2022.01.002

[中图分类号] R541.7 **[文献标志码]** A

Research progress of left atrial appendage electrical isolation in the treatment of persistent atrial fibrillation

PANG Naidong¹ ZHANG Nan² GUO Min² SUN Meng² WANG Rui²

(¹Shanxi Medical University, Taiyuan, 030001, China; ²Department of Cardiology, The First Hospital of Shanxi Medical University)

Corresponding author: WANG Rui, E-mail: wangruixnk@163.com

Summary Pulmonary vein isolation(PVI) is the cornerstone of catheter ablation of atrial fibrillation(AF), which has a good effect on paroxysmal AF. But it is less effective in patients with persistent AF. Adjuvant ablation strategies other than PVI can improve the surgical success rate of persistent AF. The left atrial appendage is not only a common source of intracardiac thrombosis, but also a factor in the occurrence or maintenance of atrial tachyarrhythmias. Therefore, left atrial appendage electrical isolation has become one of the ablation strategies for persistent AF. Studies have shown that it may help to improve the surgical success rate of persistent AF. This paper reviews the research progress of left atrial appendage electrical isolation.

Key words arrhythmia; atrial fibrillation; left atrial appendage; catheter ablation

心房颤动(房颤)是临床常见的心律失常,是目前心血管疾病的一大研究热点。肺静脉隔离(pul-

monary vein isolation, PVI)作为导管消融的基石,是阵发性房颤节律控制的有效措施^[1],但在持续性房颤消融中成功率欠佳。由于持续性房颤的机制特殊,其他位置的辅助消融有助于提高手术成功率。左心耳不仅是心腔内血栓最常见的起源,还可能是导致包括房颤在内的快速性房性心律失常发生或维持的因素之一。自2005年Takahashi等^[2]

*基金项目:国家自然科学基金项目(No:82000426);山西省自然科学基金项目(No:201801D121222)

¹山西医科大学(太原,030001)

²山西医科大学第一医院心内科

通信作者:王睿, E-mail: wangruixnk@163.com

- [28] Yagi S, Hirata Y, Ise T, et al. Canagliflozin reduces epicardial fat in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2017, 9:78.
- [29] Bouchi R, Terashima M, Sasahara Y, et al. Luseogliflozin reduces epicardial fat accumulation in patients with type 2 diabetes: a pilot study [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2017, 16(1):32.
- [30] Sato T, Aizawa Y, Yuasa S, et al. The effect of dapagliflozin treatment on epicardial adipose tissue volume [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2018, 17(1):6.
- [31] Fukuda T, Bouchi R, Terashima M, et al. Ipragliflozin reduces epicardial fat accumulation in non-obese type

2 diabetic patients with visceral obesity: a pilot study [J]. *Diabetes Ther*, 2017, 8(4):851-861.

- [32] Gaborit B, Ancel P, Abdullah AE, et al. Effect of empagliflozin on ectopic fat stores and myocardial energetics in type 2 diabetes: the EMPACEF study [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2021, 20(1):57.

- [33] Iacobellis G, Gra-Menendez S. Effects of dapagliflozin on epicardial fat thickness in patients with type 2 diabetes and obesity [J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2020, 28(6):1068-1074.

(收稿日期:2021-11-10)