

钠-葡萄糖共转运体 2 型抑制剂与心律失常 的关系及进展*

吴金春¹ 刘韬¹ 黄从新¹

[摘要] 钠-葡萄糖共转运体 2 型抑制剂(SGLT2i)是一种具有较好的心血管及肾脏保护作用的新型口服降糖药,相关基础及临床研究报道 SGLT2i 也具有较好的抗心律失常作用,然而其具体机制尚不明确,目前亦无 SGLT2i 抗心律失常作用的直接研究证据报告,其中关于 SGLT2i 对 NHE1 活性和 Na⁺ 平衡的报道尚不一致。本文复习归纳国内外关于 SGLT2i 抑制心律失常的相关文献报道,结合最新研究证据,就 SGLT2i 与抑制心律失常相关的临床证据、实验研究以及可能的机制等作一综述。

[关键词] 钠-葡萄糖共转运体 2 型抑制剂;心律失常;心房颤动;室性心律失常

DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2022.08.015

[中图分类号] R541.7 **[文献标志码]** A

The relationship and research progress of sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and arrhythmia

WU Jinchun LIU Tao HUANG Congxin

(Department of Cardiology, Renmin Hospital of Wuhan University, Cardiovascular Research Institute, Wuhan University, Hubei Key Laboratory of Cardiology, Wuhan, 430060, China)

Corresponding author: HUANG Congxin, E-mail: huangcongxin@vip.163.com

Summary Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor (SGLT2i) is a novel type of oral hypoglycemic agent with cardiovascular and renal protection. SGLT2i has also been found to have anti-arrhythmic properties in basic and clinical research. However, the mechanism behind this action is unknown, no direct research evidence demonstrating the anti-arrhythmic effect of SGLT2i has been discovered, and reports on NHE1 activity and salt balance impact of SGLT2i are still conflicting. This paper assesses both the domestic and foreign literature and review the research progress of SGLT2 and cardiac arrhythmia prevention.

Key words sodium glucose cotransporter 2 inhibitor; arrhythmia; atrial fibrillation; ventricular arrhythmia

钠-葡萄糖共转运体 2 型抑制剂(sodium glucose cotransporter2 inhibitor, SGLT2i)已被证明是一种兼有心血管和肾脏获益的新型口服降糖药,并能改善胰岛素抵抗。多项临床证据及基础研究表明,SGLT2i 除了较好的降糖作用外,还可显著降低动脉粥样硬化、心力衰竭(心衰)住院、心血管死亡和全因死亡的风险,并延缓慢性肾脏疾病的进展^[1-2],基于大量的循证医学及基础研究证据支持,国内外相关指南及共识已将该药纳入临床合并或者不合并糖尿病的心衰患者的治疗中,也是第一种用于改善射血分数保留型心衰的药物^[3],由于其作

用机制较多且显效,也被称为“跨界明星”药物,其适应证有可能进一步扩展。

既往研究认为,SGLT1i 在小肠中表达水平最高,并在心脏、肾脏、结肠、睾丸、肺和肝脏中有不同程度的表达^[4],而 SGLT2i 主要在肾脏近曲小管表达,尚未发现心脏表达的证据^[5],故认为 SGLT2i 对心脏无直接作用,主要通过心脏外的相关机制起到心血管保护作用。新近研究发现,SGLT2i 具有良好的心律失常抑制作用^[6-7],实验研究也表明 SGLT2i 可能通过多种效应,直接或者间接影响心肌细胞 Na⁺、Ca²⁺ 离子流的改变,改善心肌收缩舒张功能以及线粒体功能,改善心房或心室纤维化过程,起到抑制“触发”或“折返”心律失常发生始动因素而起到抑制心律失常的作用^[8-9]。本文结合国内外关于 SGLT2i 抑制心律失常的相关文献报道和最新研究证据,就 SGLT2i 与抑制心律失常相关的

*基金项目:湖北省技术创新专项重大项目(No: 2016ACA153);青海省科技厅应用基础研究项目(2022-ZJ-758)

¹武汉大学人民医院心内科 武汉大学心血管病研究所 心血管病湖北省重点实验室(武汉,430060)

通信作者:黄从新,E-mail:huangcongxin@vip.163.com

临床证据、实验研究以及可能的机制等作一综述。

1 SGLT2i 抗心律失常的临床证据

DECLARE-TIMI58 Trial 亚组分析对 2 型糖尿病患者的房颤(房颤)/心房扑动(房扑)抑制效果进行统计,结果提示达格列净能够降低 19% 的房颤/房扑事件发生风险($HR: 0.81, 95\% CI: 0.68 \sim 0.95, P = 0.009$)^[6]。DAPA-HF 研究结果指出^[10],达格列净可以降低射血分数减低型心衰患者室性心律失常、心搏骤停或猝死的风险($HR: 0.79, 95\% CI: 0.63 \sim 0.99, P = 0.037$)。一项荟萃分析指出 SGLT2i 能够显著降低 19.33% 的房颤/房扑相关不良事件($RR: 0.83, 95\% CI: 0.71 \sim 0.96, P = 0.01$)^[11],另一项荟萃分析指出 SGLT2i 治疗可显著降低 2 型糖尿病或心衰患者心律失常发生风险($OR: 0.81, 95\% CI: 0.69 \sim 0.95, P = 0.008$)和 SCD 结局($OR: 0.72, 95\% CI: 0.54 \sim 0.97, P = 0.03$)^[7]。也有系统综述和荟萃分析指出^[12],SGLT2i 与房颤($RR: 0.82, 95\% CI: 0.70 \sim 0.96$)、脑卒中($RR: 0.82, 95\% CI: 0.71 \sim 0.95$)和室性心动过速($RR: 0.73, 95\% CI: 0.53 \sim 0.99$)发生率降低有关,而与房扑($RR: 0.83, 95\% CI: 0.58 \sim 1.17$)和心搏骤停($RR: 0.83, 95\% CI: 0.61 \sim 1.14$)发生无关。以上研究结果提示,SGLT2i 应用具有良好的心律失常抑制作用,或者降低猝死等心律失常并发症风险,然而其机制尚不明确,需要进一步研究和证实。

2 SGLT2i 抑制心律失常的直接机制

触发和折返是心律失常发生的两种主要机制,因此,相关基础实验研究也主要从 SGLT2i 对这两种机制的干预作用来进一步验证。

2.1 SGLT2i 对心肌细胞 Ca^{2+} 运作的影响

心肌细胞 Ca^{2+} ($[Ca^{2+}]_c$) 运作异常是心衰发生和心血管原因死亡的生物学标志之一,也是发生延迟后除极心律失常的原因^[13]。Mustroph 等^[9]研究发现恩格列净能够降低小鼠心衰心肌细胞钙/钙调蛋白依赖性蛋白激酶 2 ($Ca^{2+}/calmodulin$ dependent protein kinase II, CaMK II) 的活性,以及 CaMK II 依赖性 Ryanodine 受体磷酸化程度,还能降低了人心肌细胞钙火花 (Ca^{2+} spark, CaS) 频率,但增加了肌浆网 (sarcoplasmic reticulum, SR) Ca^{2+} 含量 ($[Ca^{2+}]_{SR}$) 负荷和 Ca^{2+} 瞬变 (Ca^{2+} transients, CaT) 振幅,而 CaMK II 的过度表达和 Ca^{2+} 依赖性激活是导致心肌舒缩功能障碍和心律失常的主要原因,因此推测恩格列净可能通过改善心肌细胞 Ca^{2+} 运作能力进而抑制心律失常发生。Bode 等^[14]发现索格列净(一种 SGLT1/SGLT2 双效抑制剂)能够改善心衰大鼠的左心房结构重构和心房心肌病相关性心律失常,其机制主要是通过改善 $[Ca^{2+}]_c$ 运作而起效。Lee 等^[15]发现恩格列净

能够阻断 RyR2 的 S2808 位点磷酸化和增加 SERCA2a 表达,进而改善心室肌细胞的 Ca^{2+} 稳态失衡,减少 CaS 频率,升高 CaT 幅值,增加 $[Ca^{2+}]_{SR}$; 而 Mustroph 等^[9]发现恩格列净干预小鼠和人的心衰细胞后,心肌细胞的 CaMK II 活性显著降低, CaMK II 相关的 RyR2-S2814 位点以及受磷蛋白 (phospholamban, PLN)-T17 位点的磷酸化明显减少,进一步导致心衰心肌细胞 CaS 频率明显降低, CaT 振幅明显升高,心肌细胞收缩功能明显改善。有研究认为, CaMK II 还可以刺激 Na^+/H^+ 交换体 (Na^+-H^+ exchanger 1, NHE1) 的活性,因此 SGLT2i 干预后 CaMK II 活性下调,也可能引起 NHE1 活性抑制^[16]。Hamouda 等^[17]发现达格列净能够降低糖尿病大鼠心肌细胞 CaT 和 L 型 Ca^{2+} ($[Ca^{2+}]_L$) 电流幅度,而 $[Ca^{2+}]_L$ 电流是 $[Ca^{2+}]_{SR}$ 释放的主要触发因素, Ca^{2+} 通道阻滞剂(如二氢吡啶和苯烷基胺)主要在 $[Ca^{2+}]_L$ 通道失活时发挥其阻滞作用^[18],表明达格列净通过部分抑制 $[Ca^{2+}]_L$ 电流,进而抑制 $[Ca^{2+}]_{SR}$ 释放和 CaT 的发生,起到抑制心律失常的作用。心衰时高 $[Na^+]_c$ 浓度可干扰线粒体能量代谢,引起线粒体 Ca^{2+} (mitochondria, $[Ca^{2+}]_m$) 含量下降,进一步影响心肌电活动和机械收缩^[19],恩格列净可以通过 NHE1 降低心肌 $[Na^+]_c$ 和 $[Ca^{2+}]_c$ 浓度而升高 $[Ca^{2+}]_m$ 浓度,从而改善心功能和减少心律失常发生^[20]。综上所述, SGLT2i 可能通过多种途径改善 Ca^{2+} 运作相关通道蛋白的表达,或者调控心肌 $[Ca^{2+}]_c$ 的分布转运,进而起到抑制心律失常的作用,其机制有待进一步阐释。

2.2 SGLT2i 对心肌细胞 Na^+ 平衡的影响

CAST 研究(心律失常抑制实验)表明普通 Na^+ 通道阻滞剂主要阻断峰 Na^+ 电流而具有致心律失常作用^[21],而抑制晚 Na^+ 电流认为具有抗心律失常作用。SGLT2i 可快速降低心肌细胞胞质 Na^+ ($[Na^+]_c$) 超负荷,且无阻断峰钠电流作用,因而可能具有抗心律失常作用^[22]。研究表明, SGLT2i 可抑制心衰上调的 NHE1 而影响心肌 $[Na^+]_c$ 负荷,进而减少心肌 $[Ca^{2+}]_c$ 负荷,并减少次级肌膜和线粒体 NCX 交换器,降低 $[Ca^{2+}]_c$ 浓度,改善心肌兴奋-收缩偶联,心肌肥厚、心力衰竭和心律失常等多种心脏疾病的病理生理过程^[23]。Uthman 等^[24]观察到 SGLT2i(恩格列净、卡格列净和达格列净)也具有 NHE1 阻滞作用,在治疗范围内可迅速降低心肌 $[Na^+]_c$ 的浓度。也有报道恩格列净具有独立的 SGLT2i 活性,并直接抑制心脏 NHE1,起到降低心肌 $[Na^+]_c$ 和 $[Ca^{2+}]_c$ 并增加心肌细胞 $[Ca^{2+}]_m$ 浓度的作用^[20]。晚 Na^+ 电流是心衰中 Na^+ 超载的主要离子流,可触发心律失常,抑制该电流已被证明具有心脏保护作用,一项心衰小

鼠实验证实恩格列净能够显著降低晚 Na^+ 电流,而对峰 Na^+ 电流没有影响,推测恩格列净具有抑制心律失常作用^[25]。也有研究指出,SGLT2i 具有脱靶效应,即恩格列净不抑制 NHX 和降低心肌 $[\text{Na}^+]_i$,且与干预浓度范围无关^[26]。有学者认为,钠肌醇共转运体 1 (sodium-myoinositol cotransporter, SMIT1) 是一种表达于心肌的 SGLT 同形异构体结构,其过表达可进一步激活 NADPH 氧化酶 2 (NOX2),可通过增加葡萄糖的吸收,进一步引发心肌 $[\text{Na}^+]_i$ 超负荷,同时可增强氧化应激反应,而 SGLT2i 作用亦可能与之相同,最终降低 $[\text{Na}^+]_i$ 超负荷^[27]。因此,SGLT2i 对心肌 $[\text{Na}^+]_i$ 的作用及相关的抑制心律失常作用目前尚不完全明确,关于 NHE1 活性和 Na^+ 平衡的报道尚不一致,需要进一步去探究。

3 SGLT2i 抑制心律失常的间接机制

SGLT2i 对心肌细胞内 Na^+ 、 Ca^{2+} 离子通道转运的影响可以认为是其抑制心律失常的直接作用,而 SGLT2i 对降低心脏负荷、改善心肌能量代谢、抑制炎症、改善心肌重塑、抑制交感神经活性、减轻体重等可以认为是其抑制心律失常的间接作用机制。

3.1 SGLT2i 降低心脏前后负荷

SGLT2i 主要作用于肾小管近曲小管上皮细胞中的 SGLT2 受体,抑制 Na^+ 和葡萄糖重吸收,明显增加尿量,降低心脏前负荷和心肌耗氧量,并降低血压^[28]。另有报道,SGLT2i 可改善血管内皮细胞和平滑肌细胞的功能,降低血管僵硬度和血管阻力^[29]。此外,有报道机体总 Na^+ 减少可降低动脉僵硬,激活电压门控钾离子通道和蛋白激酶 G,引起血管扩展,进一步降低心脏负荷^[30]。

3.2 SGLT2i 改善心肌能量代谢

SGLT2i 可以通过改善心肌能量代谢,增加心肌供氧,促进 ATP 能量储存,增加线粒体水平上的摄氧和转化,还可以增加酮体,降低胰岛素-胰高血糖素比值,抑制心肌纤维化,逆转心肌重构而降低心律失常的发生^[31]。也有研究指出,SGLT2i 通过增强胰岛素抵抗改善代谢综合征大鼠的线粒体功能,进而抑制心室复极延长功能^[32]。Heerspink 等^[33]认为达格列净可减少缺氧诱导因子-1 (HIF-1) 的生成,通过增加促红细胞生成素 (EPO) 的分泌来增加红细胞生成并增加心肌氧供和代谢能力。

3.3 SGLT2i 改善心肌重构

Byrne 等^[34]发现恩格列净可以通过 Ca^{2+} 稳态抑制炎症小体 3 (nucleotide-binding domain-like receptor protein 3, NLRP3) 的激活,降低心肌炎症反应,显著减轻高血压大鼠心房和心室纤维化,改善心室血流动力学^[35]。临床研究也发现达格列净可以明显降低冠脉介入术后患者的体内炎症反应,降低不良心血管结局的发生率^[36]。SGLT2i 可显著减弱 $\text{TGF-}\beta$

诱导的成纤维细胞活化,减少心肌纤维化和心肌重塑,进一步改善心功能^[37]。

3.4 SGLT2i 抑制交感神经活性

研究表明,SGLT2i 可抑制交感神经张力,降低血浆中交感活性物质的分泌及对心肌细胞的直接毒性作用,同时降低心肌耗氧量,保护和维持正常心功能^[38];SGLT2i 还可以降低交感神经中酪氨酸羟化酶的表达而减少去甲肾上腺素的分泌,减少交感神经对效应器官的影响^[39]。此外,SGLT2i 还可通过一些间接的机制调控交感神经的活性,如 SGLT2i 可通过减少血浆瘦素水平而抑制交感神经活性^[40]。另外有研究表明,SGLT2i 可通过利钠作用,减少血液中 Na^+ 的浓度而降低下丘脑终板血管区神经活性,从而减少交感神经紧张^[41]。

3.5 SGLT2i 减轻体重

体重增加和肥胖与心律失常发生密切相关,而减轻体重也是心律失常干预的一种基本措施手段。SGLT2i 通过利尿、排 Na^+ 、排糖等达到能量负平衡,从而导致体重下降。恩格列净干预肥胖大鼠不仅可以减轻体重,还可改善内皮功能和心脏重构^[42]。临床研究表明,与安慰剂相比,SGLT2i 可显著降低体重,抑制肥胖,可使体重下降 2~3 kg,主要机制为促进渗透性利尿而导致容量下降^[43]。

4 SGLT2i 应用中可能存在的风险

尽管近年来 SGLT2i 被称为“跨界明星”药物,适应症不断在扩展,临床上具有广泛的应用,但仍不容忽视可能带来的并发症,包括与尿液排泄降糖相关的并发症,如泌尿系统感染或酮症酸中毒,以及相关的脱靶效应(指药物对额外靶点作用所致的药物副作用)。一项研究指出部分患者在出现慢性或复发性生殖器感染而停用 SGLT2i,其余不良事件包括多尿、恶心、低血压、头晕、急性冠脉事件、血糖控制状态恶化和肾功能迅速恶化等^[44]。另有报道,SGLT2i 治疗后生殖道感染的发生率为 4.8%,女性高于男性,但一般为轻中度感染,部分患者有合并真菌感染的风险,但 SGLT2i 应用利大于弊^[45]。此外,有报道认为坎格列净有增加骨折和截肢的风险,其原因被认为与血液循环量减少有关^[46],也可能与血清磷酸盐水平升高、维生素 D 水平降低和体重减轻等有关^[47]。另有报道,SGLT2i 应用也增加糖尿病酮症酸中毒和酮血症的风险。提示临床应用 SGLT2i 时应该密切关注其副作用^[48]。

5 展望

本综述重点讨论了 SGLT2i 对心律失常的影响及其潜在的机制,由于 SGLT2i 对心脏保护作用的靶点具有多样性,可以直接或间接地通过下调 CaMKII 活性、抑制 NHE1、修复 Ca^{2+} 运作、稳定 Na^+ 失平衡、减少氧化应激等细胞分子机制,以及降低心脏负荷、改善心肌能量代谢、抑制炎症、改善心肌重塑、抑制

交感神经活性、减轻体重等器官功能调整起到心血管保护及抑制心律失常的作用,然而,其具体精确机制仍不清楚,目前亦无 SGLT2i 抗心律失常作用的直接证据报告,另外由于该药物具有多靶点作用,其脱靶效应不应忽视。在 2 型糖尿病合并心、肾、代谢性疾病“CARE ME”(Cardio+Renal+Metabolic)共病管理理念倡导下,SGLT2i 有了很好的临床应用实践,相关临床研究和基础实验报道认为 SGLT2i 具有良好的抗心律失常作用,然而其机制尚不明确,需要进一步的深入研究阐明。通过 SGLT2i 对心脏电生理学影响、离子平衡稳态的研究或许是进一步明确疾病发生机制,了解药物干预效果及发现药物新用途的一个方向,也是临床实践与基础研究的较好结合。我们期望 SGLT2i 在心血管保护方面有更多的研究证据,也期盼能给患者带来更多的获益。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Ni L, Yuan C, Chen G, et al. SGLT2i: beyond the glucose-lowering effect[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2020, 19(1): 98.
- [2] 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.
- [3] 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.
- [4] Banerjee SK, McGaffin KR, Pastor-Soler NM, et al. SGLT1 is a novel cardiac glucose transporter that is perturbed in disease states[J]. *Cardiovasc Res*, 2009, 84(1): 111-118.
- [5] Chen J, Williams S, Ho S, et al. Quantitative PCR tissue expression profiling of the human SGLT2 gene and related family members[J]. *Diabetes Ther*, 2010, 1(2): 57-92.
- [6] Zelniker TA, Bonaca MP, Furtado R, et al. Effect of Dapagliflozin on Atrial Fibrillation in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: Insights From the DECLARE-TIMI 58 Trial[J]. *Circulation*, 2020, 141(15): 1227-1234.
- [7] Fernandes GC, Fernandes A, Cardoso R, et al. Association of SGLT2 inhibitors with arrhythmias and sudden cardiac death in patients with type 2 diabetes or heart failure: A meta-analysis of 34 randomized controlled trials[J]. *Heart Rhythm*, 2021, 18(7): 1098-1105.
- [8] Shao Q, Meng L, Lee S, et al. Empagliflozin, a sodium glucose co-transporter-2 inhibitor, alleviates atrial remodeling and improves mitochondrial function in high-fat diet/streptozotocin-induced diabetic rats[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2019, 18(1): 165.
- [9] Mustroph J, Wagemann O, Lucht CM, et al. Empagliflozin reduces Ca/calmodulin-dependent kinase II activity in isolated ventricular cardiomyocytes[J]. *ESC Heart Fail*, 2018, 5(4): 642-648.
- [10] Curtain JP, Docherty KF, Jhund PS, et al. Effect of dapagliflozin on ventricular arrhythmias, resuscitated cardiac arrest, or sudden death in DAPA-HF[J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(36): 3727-3738.
- [11] Li D, Liu Y, Hidru TH, et al. Protective Effects of Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors on Atrial Fibrillation and Atrial Flutter: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12: 619586.
- [12] Li HL, Lip G, Feng Q, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT2i) and cardiac arrhythmias: a systematic review and meta-analysis [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2021, 20(1): 100.
- [13] Janse MJ. Electrophysiological changes in heart failure and their relationship to arrhythmogenesis[J]. *Cardiovasc Res*, 2004, 61(2): 208-217.
- [14] Bode D, Semmler L, Wakula P, et al. Dual SGLT-1 and SGLT-2 inhibition improves left atrial dysfunction in HF-pEF[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2021, 20(1): 7.
- [15] Lee TI, Chen YC, Lin YK, et al. Empagliflozin Attenuates Myocardial Sodium and Calcium Dysregulation and Reverses Cardiac Remodeling in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(7).
- [16] Vila-Petroff M, Mundiña-Weilenmann C, Lezcano N, et al. Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II contributes to intracellular pH recovery from acidosis via Na⁺/H⁺ exchanger activation[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2010, 49(1): 106-112.
- [17] Hamouda NN, Sydorenko V, Qureshi MA, et al. Dapagliflozin reduces the amplitude of shortening and Ca(2+) transient in ventricular myocytes from streptozotocin-induced diabetic rats[J]. *Mol Cell Biochem*, 2015, 400(1-2): 57-68.
- [18] Hess P, Lansman JB, Tsien RW. Different modes of Ca channel gating behaviour favoured by dihydropyridine Ca agonists and antagonists[J]. *Nature*, 1984, 311(5986): 538-544.
- [19] Xie W, Santulli G, Reiken SR, et al. Mitochondrial oxidative stress promotes atrial fibrillation[J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 11427.
- [20] Baartscheer A, Schumacher CA, Wüst 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.
- [21] Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, et al. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial[J]. *N Engl J Med*, 1991, 324(12): 781-788.
- [22] Filippatos TD, Lontos A, Papakitsou I, et al. SGLT2 inhibitors and cardioprotection: a matter of debate and multiple hypotheses[J]. *Postgrad Med*, 2019, 131(2): 82-88.
- [23] Bertero E, Prates Roma L, Ameri P, et al. Cardiac effects of SGLT2 inhibitors: the sodium hypothesis[J]. *Cardiovasc Res*, 2018, 114(1): 12-18.
- [24] 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 cy-

- tosolic Na⁺ and vasodilation[J]. *Diabetologia*, 2018, 61(3):722-726.
- [25] Philippaert K, Kalyanamoorthy S, Fatehi M, et al. Cardiac Late Sodium Channel Current Is a Molecular Target for the Sodium/Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Empagliflozin[J]. *Circulation*, 2021, 143(22):2188-2204.
- [26] Chung YJ, Park KC, Tokar S, et al. Off-target effects of SGLT2 blockers; empagliflozin does not inhibit Na⁺/H⁺ exchanger-1 or lower[Na⁺]_i in the heart[J]. *Cardiovasc Res*, 2021, 117(14):2794-2806.
- [27] Van Steenbergen A, Balteau M, Ginion A, et al. Sodium-myoinositol cotransporter-1, SMIT1, mediates the production of reactive oxygen species induced by hyperglycemia in the heart[J]. *Sci Rep*, 2017, 7:41166.
- [28] 周子华. 新型降糖药物的降压作用[J]. *临床心血管病杂志*, 2021, 37(8):692-694.
- [29] Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness; a systematic review and meta-analysis[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 55(13):1318-1327.
- [30] Solini A, Giannini L, Seghieri M, et al. Dapagliflozin acutely improves endothelial dysfunction, reduces aortic stiffness and renal resistive index in type 2 diabetic patients; a pilot study[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2017, 16(1):138.
- [31] Santos-Gallego CG, Requena-Ibanez JA, San Antonio R, et al. Empagliflozin Ameliorates Adverse Left Ventricular Remodeling in Nondiabetic Heart Failure by Enhancing Myocardial Energetics[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73(15):1931-1944.
- [32] Durak A, Olgar Y, Degirmenci S, et al. A SGLT2 inhibitor dapagliflozin suppresses prolonged ventricular-repolarization through augmentation of mitochondrial function in insulin-resistant metabolic syndrome rats[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2018, 17(1):144.
- [33] Heerspink HJ, Perkins BA, Fitchett DH, et al. Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in the Treatment of Diabetes Mellitus: Cardiovascular and Kidney Effects, Potential Mechanisms, and Clinical Applications[J]. *Circulation*, 2016, 134(10):752-772.
- [34] Byrne NJ, Matsumura N, Maayah ZH, et al. Empagliflozin Blunts Worsening Cardiac Dysfunction Associated With Reduced NLRP3 (Nucleotide-Binding Domain-Like Receptor Protein 3) Inflammasome Activation in Heart Failure[J]. *Circ Heart Fail*, 2020, 13(1):e006277.
- [35] Lee HC, Shiou YL, Jhuo SJ, et al. The sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor empagliflozin attenuates cardiac fibrosis and improves ventricular hemodynamics in hypertensive heart failure rats[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2019, 18(1):45.
- [36] Xue L, Yuan X, Zhang S, et al. Investigating the Effects of Dapagliflozin on Cardiac Function, Inflammatory Response, and Cardiovascular Outcome in Patients with STEMI Complicated with T2DM after PCI[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 2021:9388562.
- [37] Tanaka H, Soga F, Tatsumi K, et al. Positive effect of dapagliflozin on left ventricular longitudinal function for type 2 diabetic mellitus patients with chronic heart failure[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2020, 19(1):6.
- [38] Sano M. A new class of drugs for heart failure; SGLT2 inhibitors reduce sympathetic overactivity[J]. *J Cardiol*, 2018, 71(5):471-476.
- [39] Zhang N, Feng B, Ma X, et al. Dapagliflozin improves left ventricular remodeling and aorta sympathetic tone in a pig model of heart failure with preserved ejection fraction[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2019, 18(1):107.
- [40] Wan N, Rahman A, Hitomi H, et al. The Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors on Sympathetic Nervous Activity[J]. *Front Endocrinol(Lausanne)*, 2018, 9:421.
- [41] Chhabra KH, Morgan DA, Tooke BP, et al. Reduced renal sympathetic nerve activity contributes to elevated glycosuria and improved glucose tolerance in hypothalamus-specific Pomc knockout mice[J]. *Mol Metab*, 2017, 6(10):1274-1285.
- [42] Park SH, Farooq MA, Gaertner S, et al. Empagliflozin improved systolic blood pressure, endothelial dysfunction and heart remodeling in the metabolic syndrome ZSF1 rat[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2020, 19(1):19.
- [43] Lee PC, Ganguly S, Goh SY. Weight loss associated with sodium-glucose cotransporter-2 inhibition; a review of evidence and underlying mechanisms[J]. *Obes Rev*, 2018, 19(12):1630-1641.
- [44] Mirabelli M, Chiefari E, Caroleo P, et al. Long-Term Effectiveness and Safety of SGLT-2 Inhibitors in an Italian Cohort of Patients with Type 2 Diabetes Mellitus[J]. *J Diabetes Res*, 2019, 2019:3971060.
- [45] Deerochanawong C, Chan SP, Matawaran BJ, et al. Use of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus and multiple cardiovascular risk factors; An Asian perspective and expert recommendations[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2019, 21(11):2354-2367.
- [46] Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(24):2295-2306.
- [47] Ye Y, Zhao C, Liang J, et al. Effect of Sodium-Glucose Co-transporter 2 Inhibitors on Bone Metabolism and Fracture Risk[J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9:1517.
- [48] Fralick M, Schneeweiss S, Paterno E. Risk of Diabetic Ketoacidosis after Initiation of an SGLT2 Inhibitor[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(23):2300-2302.