

钠葡萄糖共转运体 2 抑制剂与心律失常

张琪¹ 李佳¹

[摘要] 近年来,因具有广泛的心血管保护作用,钠葡萄糖共转运体 2 抑制剂(SGLT2i)获得较大的关注。鉴于其广泛的心血管益处,有人推测 SGLT2i 可能降低心律失常发生的风险。对近几年有关 SGLT2i 与心律失常的研究进行总结和分析,发现 SGLT2i 可能通过对氧化应激、离子通道、自主神经系统及危险因素等方面的影响来减少心律失常的发生。但由于现有证据缺乏,仍然需要进一步的研究来证实。

[关键词] 心律失常;氧化应激;离子通道;自主神经系统;危险因素

DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2023.09.005

[中图分类号] R541.7 **[文献标志码]** A

Sodium-dependent glucose transports 2 inhibitors and cardiac arrhythmias

ZHANG Qi LI Jia

(Cardiovascular Care Unit, The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, 150000, China)

Corresponding author: LI Jia, E-mail: 13766865656@139.com

Abstract In recent years, there has been increasing interest in sodium-dependent glucose transports 2 inhibitors(SGLT2i), mainly due to their broad cardiovascular protective effects. Given the broad cardiovascular benefits of SGLT-2i, it has been hypothesized that SGLT2i may reduce the risk of arrhythmias. Recent studies suggest that SGLT2i may reduce arrhythmias through the effects on oxidative stress, ion channels, the autonomic nervous system, and risk factors, but further studies are needed to confirm this due to the lack of evidence from existing studies.

Key words arrhythmias; oxidative stress; ion channels; autonomic nervous system; risk factors

近年来,因具有广泛的心血管保护作用,钠葡萄糖共转运体 2 抑制剂(sodium-dependent glucose transports 2 inhibitors,SGLT2i)获得较大的关注。其作用主要包括预防动脉粥样硬化性心血管疾病(atherosclerotic cardiovascular disease,ASCVD)、减少急性心肌梗死面积(acute myocardial infarction,AMI)、减少心力衰竭(heart failure,HF)患者住院率等^[1-3]。2021 年欧洲心脏学会颁布的《急性慢性心力衰竭诊断和治疗指南》中已将其列为射血分数减低型心力衰竭(heart failure with reduced ejection fraction,HFrEF)药物治疗的 I A 类推荐。2022 年《心力衰竭 SGLT2 抑制剂临床应用的中国专家共识》也提出,对于有症状的慢性 HFrEF 患者,SGLT2i 可作为 I 类推荐药物,对于有症状的慢性射血分数保留的心力衰竭(heart failure with preserved ejection fraction,HFpEF)患者,SGLT2i 也可作为 II a 类推荐药物^[4]。

但是,目前该类药物对其他类型的心血管疾病是否有益及其作用机制并不是十分明确。刘智杰

等^[5]对 SGLT2i 在心血管方面的研究进展进行了总结,提出其心血管获益的可能机制包括对心血管病理生理机制、危险因素、血管及心脏结构与功能等的影响。鉴于其广泛的心血管益处,有学者推测 SGLT2i 可能降低心房颤动(atrial fibrillation,AF)等心律失常的风险。本文主要针对近几年有关 SGLT2i 与心律失常的研究进行总结和分析。

1 房性心律失常

最常见的房性心律失常类型包括 AF 和心房扑动(atrial flutter,AFL),其发生机制主要与心房结构、电生理、自主神经功能障碍等有关^[6]。研究显示 SGLT2i 可减少房性心律失常尤其是 AF 的发生率(表 1)。

Zelniker 等^[7-8]对 DECLARE-TIMI 58 试验进行事后分析,该研究共入组 17 160 例伴有 ASCVD 的多个危险因素或已确诊 ASCVD 的 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus,T2DM)患者,按照 1:1 随机分为达格列净组(10 mg/d)和安慰剂组,中位随访期为 4.2 年。该研究结果显示,达格列净在随访期间降低了 T2DM 患者 AF/AFL 事件的风险以及 AF/AFL 事件的总次数。Li 等^[9]纳入 22 项比较 SGLT2i 和安慰剂的随机对照研究(RCT),共

¹哈尔滨医科大学附属第一医院心血管重症监护病房(哈尔滨,150000)

通信作者:李佳,E-mail:13766865656@139.com

52 115 例患者,其中 DM、慢性肾脏病(chronic kidney disease,CKD)和 HF 患者比例分别为 94.6%、53.0%和 21.4%,中位随访时间为 1 年,结果显示,与安慰剂相比,SGLT2i 治疗使 AF 风险降低 18%;亚组分析发现,SGLT2i 药物类型亚组间无显著异质性。然而该研究却未能发现 AFL 的风险显著降低,但是当将 AF 和 AFL 作为一个综合结果进行评估时,发现了统计学上显著的风险降低。

Li 等^[10-11]均对 SGLT2i 对 DM 患者心律失常的治疗效果进行了分析,两项研究分别纳入 33 个和 16 个 RCT 研究,同时得到了一致的研究结果:SGLT2i 显著降低了 AF/AFL 的发生率;且根据 SGLT2i 的药物类型进行亚组分析发现,使用达格列净治疗效果最佳;卡格列净、恩格列净及埃格列净的治疗效果在两组研究中得出的结论不同,但是均认为恩格列净对减少 AF/AFL 事件无明显作用。另外,后者在分析随访时间超过 2 年的试验时,发现 SGLT2i 治疗使 AF/AFL 发病率显著降低,而随访时间短于 2 年的试验中两组间无显著差异。Li 等^[12]对 CANVAS 项目和 CREDENCE 试验进行了分析,评估卡格列净治疗对首次 AF/AFL 事件发生率和 AF/AFL 相关并发症(缺血性卒中/短暂性缺血发作/HF 住院)的影响。T2DM、心血管病或 CKD 高危患者被纳入研究,随机分为卡格列净组和安慰剂组,共有 14 543 例参与者,中位随访时间为 2.5 年。研究期间,共 354 例患者发生首次 AF/AFL 事件,其中 61 例基线时有 AF/AFL 史,293 例无 AF/AFL 史。整个队列中,卡格列净治疗对 AF/AFL 的发生率无明显影响,可能会使无 AF/AFL 史的患者 AF/AFL 的发生率降低。另外,卡格列净治疗 AF/AFL 相关并发症发生率降低,这一益处可能与 AF/AFL 的存在与否无关。

综上所述,SGLT2i 治疗可能会降低 DM 尤其是合并 AF 患者房性心律失常的发生率。但需要注意的是,不同类型的 SGLT2i 药物的治疗效果存在差异,目前来看更倾向于使用达格列净,但仍需进一步的研究来确定药物间存在差异的原因。

目前,还未发现有研究探讨 SGLT2i 与其他抗心律失常药物如胺碘酮、利多卡因、 β 受体阻滞剂等药物是否具有协同作用,更多的研究还是将 SGLT2i 归为降糖药物,研究其与其他降糖药物对心律失常的治疗效果。Ling 等^[13]研究了 SGLT2i 与二肽基肽酶 4 抑制剂(DPP4i)治疗 T2DM 患者新发 AF 的风险。研究数据来自中国台湾一家多中心医疗保健提供商,其中 SGLT2i 组 15 606 例患者,DPP4i 组 12 383 例患者。SGLT2i 组多使用恩格列净、达格列净治疗,DPP4i 组多使用利格列汀、西格列汀。从药物指标日开始随访,直到新发 AF 或随访期结束。研究结果显示,与 DPP4i 相比,使

用 SGLT2i 与较低的新发 AF 风险相关。Hsiao 等^[14]也进行了同类型的研究,比较了 SGLT2i 与胰高血糖素样肽-1 受体激动剂(GLP-1RAs)降低 T2DM 患者新发 AF 风险。与 GLP-1RAs 相比,SGLT2is 与较低的新发 AF 风险相关。这一发现在老年、女性、心血管疾病或 CKD 患者等高危亚组中是一致的。

2 室性心律失常

到目前为止,关于 SGLT2i 与室性心律失常,如室性心动过速(ventricular tachycardia,VT)、心室颤动(ventricular fibrillation,VF)、心脏骤停(sudden cardiac arrest,SCA)等的研究较少(表 2)。

在上文提到的 Li 等^[9]的研究中共有 163 例 VT、157 例 SCA 被报道为严重不良事件(serious adverse events,SAEs),与安慰剂相比,SGLT2i 与 VT 风险降低 27%相关,但对 SCA 风险无显著影响。由此可见,SGLT2i 可能对 VT 具有保护作用。Curtain 等^[15]对 DAPA-HF 进行了事后分析,DAPA-HF 是一项针对 HFrEF 患者的随机、双盲、对照试验。以任何“严重”室性心律失常、SCA 复苏或猝死的首次发生时间为主要复合终点。该分析结果显示,在 HFrEF 患者中,与安慰剂组相比,达格列净组主要复合终点发生率更低。该研究讨论中还提到,当达格列净加入到其他治疗中(包括 β 受体阻滞剂、MRAs 和沙库巴曲缬沙坦)后,任何室性心律失常、SCA 复苏或猝死风险降低了 21%。值得注意的是,在未使用除颤器的患者中,达格列净似乎明显降低了主要终点,而在使用除颤器的患者中几乎没有效果,达格列净疗效与基线设备状态之间相互作用的 P 值不显著。所以研究者认为与未使用除颤器的患者相比,达格列净不太可能减少使用除颤器患者的猝死,推测达格列净对室性心律失常或猝死的影响与病因、基线 MRA 治疗等更相关。EMPA-ICD 研究在日本 28 家机构招募 210 例 T2DM 和 ICD 患者,随机(1:1)接受恩格列净(10 mg/d)或安慰剂,持续 24 周。该研究目前正在进行中,拟在治疗前 24 周和治疗后 24 周进行 ICD 评估,以确定恩格列净是否可以改善临床显著性室性心律失常事件的数量,该研究结果可能会揭示恩格列净的抗心律失常作用以及与 ICD 治疗之间的关系^[16]。Sfairopoulos 等^[17]针对 SGLT2i 与心源性猝死(sudden cardiac death,SCD)或室性心律失常风险的相关性进行了随机对照荟萃分析,最终共纳入 19 项 RCT。研究显示,在 T2DM 和(或)HF 和(或)CKD 患者中,9 项 RCT 报告了 SCD 事件,17 项 RCT 报告了室性心律失常,总体上 SGLT2i 治疗与较低的 SCD 或室性心律失常风险无关,当室性心律失常分为 VT 和 VF 时,对两种心律失常也均未观察到保护作用。Fernandes

等^[18]研究了 SGLT2is 与 T2DM 或 HF 患者心律失常的相关性,共纳入了 34 个 RCT,其中 14 项发生室性心律失常,两组间发生室性心律失常的风险

无显著性差异;19 项报告了 SCD,与安慰剂相比,SGLT2i 治疗与该变量的 SCD 成分(SCD、猝死和 SCA)的相对概率显著降低 28%。

表 1 SGLT2i 与房性心律失常研究汇总
Table 1 Studies on SGLT2i and atrial arrhythmias

研究	药物	研究对象	研究结论
Effect of dapagliflozin on atrial fibrillation in patients with type 2 diabetes mellitus insights from the DECLARE-TIMI 58 trial	达格列净	T2DM 患者	达格列净在随访期间可降低 T2DM 患者 AF/AFL 事件风险以及 AF/AFL 事件的总次数
Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors(SGLT2i) and cardiac arrhythmias:a systematic review and meta-analysis	达格列净 卡格列净 恩格列净 埃格列净	T2DM、CKD 或 HF 患者	SGLT2i 治疗可使 AF 风险降低 18%,对 AFL 的风险没有显著影响。当 AF 和 AFL 合并作为复合终点时,SGLT2i 使 AF/AFL 风险降低
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	达格列净 卡格列净 恩格列净 索格列净 埃格列净	高血糖患者	SGLT2i 的使用与 AF/ AFL 风险降低相关。达格列净使用者 AF/AFL 发作的风险最低,卡格列净其次,恩格列净、索格列净、埃格列净无明显作用
SGLT2 inhibitors and atrial fibrillation in type 2 diabetes:a systematic review with meta-analysis of 16 randomized controlled trials	达格列净 卡格列净 恩格列净	T2DM 患者	与安慰剂相比,SGLT2i 显著降低了 AF/AFL 事件的发生率。达格列净与 AF/AFL 显著降低相关,而卡格列净和恩格列净对减少 AF/AFL 事件无明显作用
Canagliflozin and atrial fibrillation in type 2 diabetes mellitus: A secondary analysis from the CANVAS Program and CREDENCE trial and meta-analysis	卡格列净	T2DM 患者	整体队列中,卡格列净治疗对 AF/AFL 的发生率无明显影响。但卡格列净似乎可降低无 AF/AFL 史患者的 AF/AFL 发生率。卡格列净对其他关键心血管和肾脏结局的相对影响不受基线 AF/AFL 病史的影响
New-onset atrial fibrillation in patients with type 2 diabetes treated with novel glucose lowering therapies	恩格列净 达格列净 卡格列净	T2DM 患者	与 GLP-1RAs 相比,使用 SGLT2i 与较低的新发 AF 风险相关
The risk of new-onset atrial fibrillation in patients with type 2 diabetes mellitus treated with sodium glucose cotransporter 2 inhibitors versus dipeptidyl peptidase-4 inhibitors	恩格列净 达格列净 卡格列净	T2DM 患者	与 DPP4i 相比,使用 SGLT2i 与较低的 AF 发生风险相关

根据上述研究结果,SGLT2i 治疗对糖尿病患者室性心律失常的治疗效果存在疑问,由于大多数研究均为回顾性、总结性研究,SGLT2i 具体的使用时间及用药持续时间无法确定,所以该类药物对于室性心律失常、SCD 等急性起病类型的影响是急性还是慢性无法确定。在临床工作中,AMI 后出现室性心律失常、SCD 的可能性相对更大,但是目前 SGLT2i 对这一方面的临床研究较少见,现有的大多为动物实验。

Hu 等^[19]研究的目的是确定恩格列净治疗是否能保护心脏并降低 AMI 期间心肌缺血/再灌注(ischemia/reperfusion,I/R)损伤引起的 SCD。将

雄性 Sprague Dawley 大鼠分为假手术组(5 只)、对照组(13 只)、恩格列净组(15 只,术前连续 7 d 给予恩格列净 20 mg/kg,每天 1 次),在整个心脏再灌注损伤期间连续记录心电图,恩格列净不影响基线心脏正常传导活动。研究结果显示,在大鼠的心肌 I/R 模型中,对照组心律失常事件发生率为 100%,恩格列净组只有 46.7%。重点是发现恩格列净对 SCD 具有强大的保护作用(服用恩格列净的 15 只大鼠 0 死亡,对照组 13 只大鼠死亡 9 只, $P=0.0001$)。另外,恩格列净还缩短了再灌注期室性心律失常发生的持续时间,但却并未改变开始再

灌注后首次记录的 VT 发作的潜伏期。Lahnwong 等^[20] 选用雄性 Wistar 大鼠(48 只)进行心脏 I/R 试验,研究达格列净急性给药对 I/R 损伤大鼠的心脏保护作用,将大鼠分为 4 组,分别进行不同的处理:预处理组:在心肌缺血前 15 min 给予达格列净;缺血组:给予达格列净至心肌缺血期 15 min;再灌注组:在再灌注开始时给予达格列净;对照组:大鼠灌胃生理盐水。达格列净溶解于 1 mL 生理盐水溶液中,经左股静脉注射 1 mg/kg 达格列净。心律失常评分由 II 导联心电图评估。结果发现,与对

照组相比,仅在达格列净预处理组大鼠第 1 次发生 VT/VF 的时间显著延长。除此之外,Azam 等^[21] 探讨了恩格列净对 I/R 离体模型中室性心律失常和心脏收缩力的直接影响,采用 Langendorff-perfused 兔心脏完全灌注停止再灌注 30 min,随机向灌注液中注入恩格列净(1 μmol/L)或生理盐水(对照)。在每个实验结束时,对心脏进行 5 次电刺激,以评估 VF 的诱发性。研究发现恩格列净治疗可使直接电刺激诱发的 VF 发作时间显著减少,VF 诱导率明显降低。

表 2 SGLT2i 与室性心律失常研究汇总
 Table 2 Studies on SGLT2i and ventricular arrhythmias

研究	药物	研究对象	研究结论
Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors(SGLT2i) and cardiac arrhythmias:a systematic review and meta-analysis	达格列净 卡格列净 恩格列净 埃格列净	T2DM、CKD 或 HF 的患者	SGLT2i 与 VT 风险降低相关,但对 SCA 风险无显著影响
Effect of dapagliflozin on ventricular arrhythmias, resuscitated cardiac arrest, or sudden death in DAPA-HF	达格列净	HFrEF 患者	达格列净可降低任何“严重”室性心律失常、SCA 复苏或猝死的首次发生时间的主要复合终点发生率
Association between sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and risk of sudden cardiac death or ventricular arrhythmias: a meta-analysis of randomized controlled trials.	卡格列净 恩格列净 达格列净	T2DM、HF 和(或) CKD 患者	SGLT2i 治疗与 SCD 或室性心律失常的总体风险降低无关
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	卡格列净 达格列净 恩格列净 埃格列净	T2DM 或 HF 患者	SGLT2i 可显著降低房性心律失常和 SCD 的发生风险,对室性心律失常的风险无明显作用
Empagliflozin protects the heart against ischemia/reperfusion-induced sudden cardiac death Azam	恩格列净	雄性 Sprague Dawley 大鼠	恩格列净可降低大鼠室性心律失常的发生风险,对 SCD 具有强大的保护作用
Acute dapagliflozin administration exerts cardioprotective effects in rats with cardiac ischemia/reperfusion injury	达格列净	雄性 Wistar 大鼠	达格列净在预处理组大鼠第 1 次发生 VT/VF 的时间显著延长,在缺血和再灌注开始阶段,达格列净组的这些参数与对照组无差异
Anti-arrhythmic and inotropic effects of empagliflozin following myocardial ischemia	恩格列净	Langendorff-perfused 兔心脏模型	恩格列净治疗可使直接电刺激诱发的 VF 发作时间显著减少,VF 诱导率明显降低

3 机制

SGLT2i 可通过改善心脏节律、氧化应激、危险因素、心脏代谢等多方面的功能,来减少心律失常的发作。

3.1 线粒体与氧化应激

氧化应激和心律失常之间的关系很复杂。发生 AF 的因素如精神压力、年龄、手术等都与氧化应激有关,已证实氧化应激的标记物在 AF 患者的血清中明显升高^[22]。氧化应激在室性心律失常的

发生中起重要作用,可以产生暂时或长期的变化,促进急性或慢性、不严重或可能致命的室性心律失常^[23]。

近期研究表明,SGLT2i 可通过抑制 HF 中上调的钠氢交换蛋白(sodium hydrogen exchanger, NHE),改善线粒体功能障碍,减少氧化应激,从而降低心律失常风险^[24]。在犬 AF 模型中,卡格列净可抑制 AF 诱导,这与抑制组织纤维化和氧化应激有关,所以认为卡格列净可能有助于预防 AF 和抑

制心房重构^[25]。还有研究表明,恩格列净治疗可降低糖尿病大鼠 AF 诱发性,减少心房间质纤维化,改善线粒体功能^[26]。另外,有研究认为 β -羟基丁酸(β -hydroxy-butyrate, β -HA)可抑制线粒体活性氧的产生,这可能与体外抗氧化和抗心律失常有关,而现在已证实 SGLT2i 可以通过改善心肌细胞代谢来使心肌燃料代谢从葡萄糖转向酮体^[27-28]。有研究人员还发现,卡格列净可能通过 β -HA 介导来显著降低 T2DM 心肌梗死大鼠的 NOX2/4 水平,进而改善下一步的氧化应激,但其具体的作用机制未知^[29]。

3.2 离子通道

近年来研究发现 SGLT2i 对心脏的离子通道也存在一定影响。心血管疾病状态下 NHE1 活性显著增加,心肌细胞内 Na^+ 浓度升高,钠钙交换蛋白活性增强,心肌细胞 Ca^{2+} 内流增加,抑制线粒体 Ca^{2+} 单向转运蛋白,线粒体内 Ca^{2+} 浓度下降致心肌细胞收缩功能下降,增加心律失常的风险^[30]。钙调素依赖蛋白激酶 II (calmodulin-dependent protein kinases II, CaMK II) 过度激活也是心脏疾病的特征。

研究者通过体外动物实验证实恩格列净抑制 NHE,减少心肌细胞胞质内 Na^+ 和 Ca^{2+} 浓度,增加线粒体内 Ca^{2+} 浓度^[31]。胰岛素抵抗代谢综合征大鼠模型试验中,达格列净增加降低的电压门控 K^+ 通道电流,增加线粒体钠钙交换体活性,抑制心肌 NHE 致线粒体 Ca^{2+} 增加,从而增强线粒体功能来抑制长时间的心室复极^[32]。上文提到兔离体心脏灌注模型采用恩格列净治疗后,直接电刺激引起的 VF 发作明显减少,可能原因是恩格列净诱导的 Ca^{2+} 动态调节,减缓钙瞬态时间延长和增加钙振幅交替阈值^[21]。还有其他研究者也提出 SGLT2i 可直接或间接抑制 CaMK II,恢复 Na^+ 电流和 Ca^{2+} 电流等。根据现有研究,SGLT2i 对心律失常的影响作为主要结果的前瞻性试验证据缺乏,但可以假设 SGLT2i 具有抗心律失常的特性,这一观点初步得到了临床前研究支持^[33]。

3.3 自主神经

心律失常与患者自身心脏疾病所引起的自主神经调节异常也有着千丝万缕的关系。心脏交感神经活性增加和心脏副交感神经活性降低均与预后不良和致死性心律失常相关^[34]。

有心率变异性分析结果表明,自主神经调节异常与 AMI 中新发 AF 密切相关^[35]。AMI 中的 AF 与急性交感神经激活无关,与副交感神经激活有关。但是有研究认为,对于 AMI 合并 T2DM 患者,恩格列净组交感神经和副交感神经活动参数均有显著改善^[36]。另一方面, β -HA 可作为一种交感神经抑制剂,增加 β -HA 水平可减少心律失常的发

生^[37]。有研究表示,SGLT2i 可能通过上调 β -HA 的产生来抑制神经末梢释放去甲肾上腺素,从而阻断依赖于 FFAR3 的交感神经活动,并提出假设:SGLT2i 诱导肾上腺 GRK2 的抑制,恢复/增强交感抑制 $\alpha_2\text{AR}$ 功能,减少肾上腺儿茶酚胺分泌,还能下调 TH,减少肾上腺儿茶酚胺的生物合成^[38]。目前所取得的结果初步证实了该结论。近期有关恩格列净和植入式心律转复除颤器的研究集中于研究使用恩格列净后酮体血药浓度的增加,评估酮体和儿茶酚胺水平,以进一步研究其与 T2DM 心律失常事件的关系,此项试验尚在研究中^[39]。

3.4 其他

除上述机制外,还存在一些 SGLT2i 改善心律失常的可能益处。肥胖、超重、体重不足和糖尿病患者新发 AF 风险显著增加,保持最佳体重和葡萄糖平衡可能会预防新发 AF^[40]。亚洲首个关于 T2DM 患者 SGLT2i 治疗后体重减少量对新发 AF 风险影响的研究认为,糖尿病和肥胖可能对 AF 发生风险有协同作用,过度肥胖诱导的炎症级联和氧化应激以及糖尿病诱导的慢性高血糖和血糖波动可能均与 AF 发病机制有关^[41]。SGLT2i 治疗还可以降低空腹及餐后血糖、血脂、血压、尿酸和动脉僵硬等,可能与改善葡萄糖、胰岛素和尿酸水平,通过渗透性利尿,改善液体和钠潴留,以及降低内脏脂肪、血管阻力等有关^[42]。目前明确的是 SGLT2i 可以改善心血管危险因素,但其与改善心律失常的直接证据不足。

4 结论

综上所述,有理由认为 SGLT2i 可以减少心律失常的发生,尤其是减少房性心律失常中 AF 发生的可能性,对于室性心律失常的研究存在疑问。其可能的机制包括减少氧化应激、改善离子通道功能异常、改善自主神经系统异常等,其他方面可能包括对心肌能量代谢和危险因素的改善等。但是总体而言,目前针对 SGLT2i 与心律失常的直接研究较少,仍旧缺乏证实二者之间具体作用机制的确切证据。另外,现有的研究大都只使用其中一种类型的 SGLT2i,现在临床上使用的几种药物在成分及其作用机制上十分相似,仅存在细微差别,也有研究对几种类型药物进行了比较,得出了不一致的结论,部分研究更倾向于使用达格列净,所以其对心律失常的作用是否存在差异仍存在疑问。现已明确 SGLT2i 对非糖尿病患者也有心血管方面的益处,目前的研究仍多数集中于糖尿病患者,其对糖尿病患者和非糖尿病患者在 AMI、再灌注心律失常等疾病方面的临床研究较少,而且在两种人群中该药物的作用机制是否一致也没有明确证据。多数研究也并未提及 SGLT2i 对心律失常的改善是否独立于其纠正 HF 的作用,还缺乏其与抗心律失

常药物之间的研究,是否与抗心律失常药物具有协同作用也有待探讨。未来仍需要对 SGLT2i 和心律失常之间的关系进行进一步研究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Kale S, Tahrani AA. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus without established cardiovascular disease; Do they have a role in primary prevention? [J]. *Metabol Open*, 2021, 10:100082.
- [2] 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.
- [3] Paolisso P, Bergamaschi L, Santulli G, et al. Infarct size, inflammatory burden, and admission hyperglycemia in diabetic patients with acute myocardial infarction treated with SGLT2-inhibitors: a multicenter international registry [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2022, 21(1):77.
- [4] 廖玉华, 余森, 袁璟, 等. 心力衰竭 SGLT2 抑制剂临床应用的中国专家共识 [J]. *临床心血管病杂志*, 2022, 38(8):599-605.
- [5] 刘智杰, 边宁, 潘贇, 等. 钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂的心血管获益机制探讨 [J]. *临床心血管病杂志*, 2021, 37(12):1075-1079.
- [6] Wang A, Green JB, Halperin JL, et al. Atrial Fibrillation and Diabetes Mellitus: JACC Review Topic of the Week [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 74(8):1107-1115.
- [7] Zelniker TA, Bonaca MP, Furtado RHM, 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.
- [8] Zelniker TA, Kuder JF, Murphy SA, et al. DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(4):347-357.
- [9] Li HL, Lip GYH, Feng Q, et al. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors (SGLT2i) and cardiac arrhythmias: a systematic review and meta-analysis [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2021, 20(1):100.
- [10] 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.
- [11] Li WJ, Chen XQ, Xu LL, et al. SGLT2 inhibitors and atrial fibrillation in type 2 diabetes: a systematic review with meta-analysis of 16 randomized controlled trials [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2020, 19(1):130.
- [12] Li C, Yu J, Hockham C, et al. Canagliflozin and atrial fibrillation in type 2 diabetes mellitus: A secondary analysis from the CANVAS Program and CREDENCE trial and meta-analysis [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2022, 24(10):1927-1938.
- [13] Ling AW, Chan CC, Chen SW, et al. The risk of new-onset atrial fibrillation in patients with type 2 diabetes mellitus treated with sodium glucose cotransporter 2 inhibitors versus dipeptidyl peptidase-4 inhibitors [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2020, 19(1):188.
- [14] Hsiao FC, Yen KC, Chao TF, et al. New-Onset Atrial Fibrillation in Patients With Type 2 Diabetes Treated With Novel Glucose-Lowering Therapies [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2022, 107(9):2493-2499.
- [15] 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.
- [16] Fujiki S, Iijima K, Okabe M, et al. Placebo-Controlled, Double-Blind Study of Empagliflozin (EMPA) and Implantable Cardioverter-Defibrillator (EMPA-ICD) in Patients with Type 2 Diabetes (T2DM): Rationale and Design [J]. *Diabetes Ther*, 2020, 11(11):2739-2755.
- [17] Sfairopoulos D, Zhang N, Wang Y, et al. Association between sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and risk of sudden cardiac death or ventricular arrhythmias: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Europace*, 2022, 24(1):20-30.
- [18] 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.
- [19] Hu Z, Ju F, Du L, et al. Empagliflozin protects the heart against ischemia/reperfusion-induced sudden cardiac death [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2021, 20(1):199.
- [20] Lahnwong S, Palee S, Apaijai N, et al. Acute dapagliflozin administration exerts cardioprotective effects in rats with cardiac ischemia/reperfusion injury [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2020, 19(1):91.
- [21] Azam MA, Chakraborty P, Si D, et al. Anti-arrhythmic and inotropic effects of empagliflozin following myocardial ischemia [J]. *Life Sci*, 2021, 276:119440.
- [22] 张宾, 刘刚, 郑明奇, 等. 氧化应激致心律失常机制新进展 [J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2017, 9(9):1141-1142.
- [23] Adameova A, Shah AK, Dhalla NS. Role of Oxidative Stress in the Genesis of Ventricular Arrhythmias [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(12):4200.
- [24] 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.
- [25] Nishinarita R, Niwano S, Niwano H, et al. Canaglifloz-

- in Suppresses Atrial Remodeling in a Canine Atrial Fibrillation Model[J]. *J Am Heart Assoc*, 2021, 10(2):e017483.
- [26] 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.
- [27] Cotter DG, Schugar RC, Crawford PA. Ketone body metabolism and cardiovascular disease [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2013, 304(8): H1060-1076.
- [28] 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.
- [29] Kimura Y, Kuno A, Tanno M, et al. Canagliflozin, a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, normalizes renal susceptibility to type 1 cardiorenal syndrome through reduction of renal oxidative stress in diabetic rats[J]. *Diabetes Investig*, 2019, 10(4):933-946.
- [30] Yeves AM, Ennis IL. Na^+/H^+ exchanger and cardiac hypertrophy[J]. *Hipertens Riesgo Vasc*, 2020, 37(1): 22-32.
- [31] 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.
- [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] Trum M, Riechel J, Wagner S. Cardioprotection by SGLT2 Inhibitors-Does It All Come Down to Na^+ ? [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(15):7976.
- [34] Verschure DO, van EckSmit BL, Somsen GA, et al. Cardiac sympathetic activity in chronic heart failure: cardiac ^{123}I -mIBG scintigraphy to improve patient selection for ICD implantation[J]. *Neth Heart J*, 2016, 24(12):701-708.
- [35] Sagnard A, Guenancia C, Mouhat B, et al. Involvement of Autonomic Nervous System in New-Onset Atrial Fibrillation during Acute Myocardial Infarction[J]. *J Clin Med*, 2020, 9(5):1481.
- [36] Shimizu W, Kubota Y, Hoshika Y, et al. Effects of empagliflozin versus placebo on cardiac sympathetic activity in acute myocardial infarction patients with type 2 diabetes mellitus: the EMBODY trial[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2020, 19(1):148.
- [37] Won YJ, Lu VB, Puhl HL 3rd, et al. β -Hydroxybutyrate modulates N-type calcium channels in rat sympathetic neurons by acting as an agonist for the G-protein-coupled receptor FFA3[J]. *J Neurosci*, 2013, 33(49):19314-19325.
- [38] Lymperopoulos A, Borges JI, Cora N, et al. Sympatholytic Mechanisms for the Beneficial Cardiovascular Effects of SGLT2 Inhibitors: A Research Hypothesis for Dapagliflozin's Effects in the Adrenal Gland[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(14):7684.
- [39] Fujiki S, Iijima K, Okabe M, et al. Placebo-Controlled, Double-Blind Study of Empagliflozin(EMPA) and Implantable Cardioverter-Defibrillator (EMPA-ICD) in Patients with Type 2 Diabetes(T2DM): Rationale and Design[J]. *Diabetes Ther*, 2020, 11(11):2739-2755.
- [40] Kim YG, Han KD, Choi JI, et al. The impact of body weight and diabetes on new-onset atrial fibrillation: a nationwide population based study[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2019, 18(1):128.
- [41] Chan YH, Chen SW, Chao TF, et al. The impact of weight loss related to risk of new-onset atrial fibrillation in patients with type 2 diabetes mellitus treated with sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2021, 20(1):93.
- [42] Niki K, Dimitri MP, Michael JT. Sodium-glucose Co-transporter 2 Inhibitors(SGLT2i): Their Role in Cardiometabolic Risk Management[J]. *Curr Pharm Des*, 2017, 23(10):1522-1532.

(收稿日期:2022-08-29)