

SGLT2 抑制剂在急性心肌梗死中的保护作用*

陈诚¹ 张钺^{2,3} 彭瑜^{2,3} 牛小伟^{2,3} 何世林¹ 窦文朝¹

[摘要] 钠-葡萄糖协同转运蛋白 2(SGLT2)抑制剂是一种新型的口服降糖药,越来越多的临床研究显示 SGLT2 抑制剂可以改善糖尿病或非糖尿病患者的心血管预后,显示出 SGLT2 抑制剂的多效性。但 SGLT2 抑制剂在急性心肌梗死中的作用尚不明确,本文就 SGLT2 抑制剂在急性心肌梗死动物实验和临床研究作一综述。

[关键词] 急性心肌梗死;SGLT2 抑制剂;心室重构;心律失常

DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2024.05.012

[中图分类号] R542.2 **[文献标志码]** A

Protective effect of SGLT2 inhibitors in acute myocardial infarction

CHEN Cheng¹ ZHANG Zheng^{2,3} PENG Yu^{2,3} NIU Xiaowei^{2,3} HE Shilin¹ DOU Wenchao¹

(¹the First School of Clinical Medicine, Lanzhou University, Lanzhou, 730099, China;²Heart Center, the First Hospital of Lanzhou University;³Key Laboratory of Cardiovascular Diseases of Gansu Province)

Corresponding author: ZHANG Zheng, E-mail: zhangccu@163.com

Abstract The sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor is a new type of oral hypoglycemic drug. An increasing number of clinical studies show that SGLT2 inhibitors could improve the cardiovascular prognosis of diabetes or non-diabetes patients, showing the pleiotropic effect of SGLT2 inhibitors. However, the role of SGLT2 inhibitors in acute myocardial infarction remains unclear. This article reviews animal experiments and clinical studies of SGLT2 inhibitors in acute myocardial infarction.

Key words acute myocardial infarction; SGLT2 inhibitor; ventricular remodeling; arrhythmias

钠-葡萄糖耦联转运体 2(sodium-glucose linked transporter 2, SGLT2)抑制剂是一种新型的降糖药,主要通过抑制肾脏近曲小管对葡萄糖的重吸收,有效降低血糖的同时还可因渗透效应降低血压^[1-2]。大型临床心血管预后试验结果表明, SGLT2 抑制剂可以降低糖尿病患者的糖化血红蛋白、体重和血压等心血管危险因素,显著改善心力衰竭(心衰)患者的心血管结局,包括心血管和全因死亡率,并且不会增加严重不良事件的风险^[3-8]。然而, SGLT2 抑制剂是否对急性心肌梗死患者也有同样的效果尚不明确。本文就 SGLT2 抑制剂与急性心肌梗死的动物和临床试验进行综述,以期进一步探讨其在这一领域的应用前景。

1 减轻缺血再灌注损伤

心肌梗死会对部分心肌造成不可逆的损伤或破坏,影响心脏正常泵血能力,通常会导致心衰。心肌梗死后心肌细胞凋亡和瘢痕形成可能引发慢

性神经激素激活和心室重塑,从而导致患者预后不良^[9]。目前动物实验已经证实 SGLT2 抑制剂可以通过以下几个方面发挥心脏保护作用。

1.1 心肌保护

心肌细胞凋亡会影响心脏功能,这可能是由于心肌细胞凋亡导致心肌细胞和收缩单位的数量减少,从而降低心脏的收缩强度^[10]。心脏重塑与梗死部位的心肌细胞凋亡率呈正相关,而心肌纤维化作为心脏重塑的标志,是导致心肌梗死患者预后不良的重要因素^[11]。

在减少心肌细胞凋亡方面, Wang 等^[12]的实验发现,给予心肌梗死小鼠达格列净治疗后,心肌细胞凋亡指数(TUNEL 阳性细胞与细胞总数的比例)明显降低。进一步研究发现,治疗组的 Bcl-2 蛋白(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)表达上升,而 BAX 蛋白(Bcl-2-associated X protein, BAX)表达下降。BAX 和 Bcl-2 是细胞凋亡过程中起着关键作用的蛋白家族。BAX 作为促凋亡蛋白,其活性可以激活细胞凋亡的信号通路,导致细胞死亡。相反, Bcl-2 是一种抑制凋亡蛋白,可以阻止 BAX 的活性,从而保护细胞免受凋亡的影响。在给予达格列净治疗后, Bcl-2 蛋白的上调和 BAX 蛋白的下调表明 SGLT2 抑制剂有助于维持 Bcl-2 和 BAX 之间

*基金项目:国家自然科学基金项目(No: 82000277、82060807)

¹兰州大学第一临床医学院(兰州,730099)

²兰州大学第一医院心脏中心

³甘肃省心血管疾病重点实验室

通信作者:张钺, E-mail: zhangccu@163.com

的平衡,从而抑制细胞凋亡的发生。因此,可以认为 SGLT2 抑制剂能够通过调节这些蛋白的表达,减少心肌细胞的凋亡,从而改善心脏的功能和结构,为心肌梗死的治疗提供了新的途径^[13]。

在调节心肌收缩功能方面,Goerg 等^[14]研究发现,低剂量恩格列净的短期治疗增加了大鼠的心脏收缩能力,并改善心肌梗死后早期的心脏收缩功能。这些积极的影响可能归因于基质金属蛋白酶 9(matrix metallo protein, MMP)和 Na⁺/H⁺ 交换器 1(sodium hydrogen exchange protein, NHE1)的下调以及心脏转运蛋白肌/内质网 Ca²⁺-ATP 酶(sarcoplasmic/endoplasmic reticulum Ca²⁺ ATPase 2a, SERCA2a)的上调。SERCA2a 是调节细胞内 Ca²⁺ 稳态的主要心脏亚型。SERCA2a 的表达增加可改善收缩力^[15]。

在减轻心肌纤维化方面,Jiang 等^[16]发现, SGLT2 抑制剂可抑制心肌细胞中 NHE1 的活性,调节过度的自噬,显著缩小梗死面积并改善心肌纤维化,提高心脏功能和心肌细胞的存活率。值得注意的是, NHE1 主要表达于心肌细胞,在糖尿病、心衰和急性缺血再灌注损伤的病理条件下其活性会显著增加。NHE1 的激活可以增加心肌细胞胞内钠负荷,从而导致缺血再灌注过程中钙超载,加重再灌注损伤^[17]。而 SGLT2 抑制剂可以逆转 NHE1 过表达对心肌细胞的不利影响。改善心肌细胞的存活情况,减小心肌梗死面积,进而改善心脏功能和减轻心肌纤维化。

在信号转导通路方面,PI3K/AKT/mTOR 通路是一种重要的调控心肌细胞凋亡的信号转导通路。Gong 等^[18]发现,给予达格列净治疗后大鼠的梗死面积显著缩小,体外实验表明达格列净处理显著增强了细胞活力,并上调了 p-PI3K、p-Akt、p-mTOR 和 Bcl-2 的表达水平,表明 SGLT2 抑制剂可能通过 PI3K/AKT/mTOR 通路发挥心脏保护作用。另一方面,磷酸甘油酸变位酶 5(phosphoglycerate mutase 5, PGAM5)是一种与线粒体膜相关的蛋白,与动力蛋白相关蛋白 1(dynamin-related protein 1, Drp1)相互作用,在应对细胞凋亡过程中发挥关键作用^[19]。Fan 等^[20]的研究发现,达格列净可以激活 PGAM5,并上调 Drp1 的表达,进而减少心肌细胞凋亡。另外有研究显示, SGLT2 抑制剂也可通过信号转导及转录激活蛋白 3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)通路改善心脏功能, STAT3 通过减少活性氧(reactive oxygen species, ROS)的产生和细胞凋亡、延迟线粒体通透性转换孔(mitochondrial permeability transition pore, MPTP)开放和增加血管生成,发挥心脏保护作用^[21]。

1.2 减轻缺血再灌注损伤

SGLT2 抑制剂同样能够减轻缺血再灌注损伤。典型的缺血/再灌注损伤炎症反应是由含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶-1(cysteinyl aspartate

specific proteinase-1, caspase-1) 介导的,活性 caspase-1 是一种半胱氨酸依赖性蛋白酶,能够诱导细胞焦亡^[22]。缺血/再灌注的刺激会诱导 NLRP3 炎症小体(NOD-like receptor protein 3 inflammasome, NLRP3 inflammasome)的组装,而 NLRP3 炎症小体的组装是 caspase-1 激活的先决条件,因此, caspase-1 和 NLRP3 是重要的加重心肌缺血/再灌注损伤的因子^[23]。在缺血/再灌注损伤的过程中,由于心肌细胞中自噬体的清除能力受损,从而使炎症反应持续存在而加重心肌损伤。然而,在 Yu 等^[24]的研究中,达格列净处理组 caspase-1 酶活性出现降低。因此认为 SGLT2 抑制剂可以通过恢复心肌细胞对自噬体的清除作用抑制炎症因子的成熟,起到缩小梗死面积、改善缺血/再灌注损伤的作用。

1.3 临床试验

临床试验同样证实了 SGLT2 抑制剂的有效性。Paolisso 等^[25]通过对 583 例急性心肌梗死患者的观察试验发现,使用 SGLT2 抑制剂的心肌梗死患者的炎症因子(白细胞计数、中性粒细胞计数和 C 反应蛋白)水平明显下降。Remo 等^[26]对既往心肌梗死患者进行亚组分析,结果显示,达格列净使患者发生主要不良心血管事件(major adverse cardiovascular events, MACE)的相对风险降低了 16%,绝对风险降低了 2.6%,而对无既往心肌梗死的患者无影响。EMMY 试验^[27]是一项多中心随机对照试验,通过氨基末端脑钠肽前体(NT-proBNP)及超声心动图指标评价恩格列净对急性心肌梗死患者的疗效,结果显示,恩格列净组 26 周的 NT-proBNP 平均值较安慰剂组低 15%,超声心动图的各项指标也有改善,如左心室射血分数较安慰剂组增加了 1.5%,E/E' 评估的左心室舒张功能在恩格列净组也有明显的改善,与安慰剂组相比降低了 6.8%。此外,恩格列净组的酮体(β -羟基丁酸酯)浓度明显上升,这可能与 SGLT2 抑制剂改善心脏能量代谢有关。Dayem 等^[28]进行的临床随机对照试验也显示出达格列净在预防左心室功能障碍和维持心肌梗死后患者的心脏功能方面具有积极作用。这些试验为 SGLT2 抑制剂改善心肌梗死患者预后提供了临床证据。

2 预防心律失常

心肌梗死后心肌细胞凋亡会导致心肌的兴奋性、不应性和传导发生变化,从而为恶性心律失常的发作创造条件^[29-31]。在急性心肌梗死的早期阶段,室性心律失常是心源性猝死的主要原因之一^[30,32]。因此预防心律失常是提高心肌梗死患者预后的方法之一^[33-34]。SGLT2 抑制剂可以通过改善梗死区电生理重塑、稳定线粒体膜电位、改善交感和副交感神经的活动等机制预防心律失常的发生。

2.1 改善梗死区电生理重塑

动作电位持续时间(action potential duration, APD)的不均匀延长和梗死区、边界区和远端区心

脏传导速度的减慢都会增加诱发梗死心脏的心律失常发生,并为心室颤动等恶性心律失常的出现创造条件。QT 间期和校正 QT 的变化是衡量 APD 的重要指标,主要由心室复极决定^[35]。Xue 等^[36]的研究发现,SGLT2 抑制剂可以改善心肌梗死小鼠的梗死后电生理重塑,抑制 APD 的延长,从而降低恶性心律失常出现的可能性。在小鼠心肌梗死模型中使用恩格列净治疗后发现小鼠心脏 QT 间期和校正 QT 明显恢复,提示恩格列净可以改善小鼠心肌梗死后的心律失常易感性。Hu 等^[37]研究发现,恩格列净治疗可以降低缺血/再灌注损伤引起的心室颤动的发生率,恩格列净不改变正常的心脏电传导活动,却可以降低缺血/再灌注损伤所诱导的心律失常易感性,可能与葡萄糖以非依赖性方式激活细胞外调节蛋白激酶 1/2(extracellular regulated protein kinases1/2, ERK1/2) 信号通路有关。此外,SGLT2 抑制剂可以增加酮体循环的水平,而酮体可以通过增加线粒体的数量、稳定细胞膜电位,表现出抗心律失常的潜力^[38-39]。

2.2 改善交感和副交感神经的活动

在针对 SGLT2 抑制剂改善心律失常的临床试验中,Cesaro 等^[40]纳入 646 例糖尿病患者,发现使用 SGLT2 抑制剂与急性心肌梗死患者住院期间较低的新发心律失常事件风险有关,主要表现为恶性室性心律失常的减少。同样 Inci 等^[41]的临床研究发现,在不伴有心衰的 2 型糖尿病患者中使用 SGLT2 抑制剂后,患者的电生理指标如从 T 波峰值到 T 波结束的间隔(Tp-Te)、从 T 波峰值到 T 波结束的间隔/QT 间期(Tp-Te/QT)等出现下降。而 Tp-Te、Tp-Te/QT 的升高先前已被证实与心源性猝死的高风险显著相关^[42]。因此,可以认为 SGLT2 抑制剂与心肌梗死早期的心源性猝死风险降低相关。EMBODY 试验^[43]是一项多中心随机对照试验,旨在研究 SGLT2 抑制剂是否能改善心脏神经活动。105 例患者被随机分配(1:1)至恩格列净组或安慰剂组。主要终点是心率变异性(heart rate variability, HRV)的变化,如从基线到 24 周的所有 5 min 平均正常 RR 间隔(SDANN)和低频与高频比值(LF/HF)的标准差;次要终点是其他心源性猝死替代标志物,如心率振荡(heart rate turbulence, HRT)的变化。结果显示,恩格列净组在 HRV 和 HRT 中显示出心脏交感神经和副交感神经活动的显著改善。心脏交感神经兴奋性过高会引起致命性心律失常,这可能是 SGLT-2 抑制剂早期降低心肌梗死病死率的一种潜在因素。

2.3 降低心房颤动的发生率

心房颤动也是一种引起心肌梗死患者不良预后的原因,可以导致心肌梗死患者病死率的增加^[44]。Engström 等^[45]的研究发现,使用 SGLT2 抑制剂可以使新发心房颤动风险降低。荟萃分析也证实了 SGLT2 抑制剂降低心房颤动发生率的有效性^[46]。推测 SGLT2 抑制剂造成的高镁水平和

降低尿酸的能力可能是心房颤动发生率降低的原因,并且 SGLT2 抑制剂可以减少氧化应激、细胞凋亡,调节线粒体功能障碍和离子稳态失调,这些可能都是对抗心律失常的效应。

3 改善心脏能量代谢

SGLT2 抑制剂通过调节心脏能量代谢,使心脏能够更有效地利用酮体、脂肪酸和支链氨基酸来产生 ATP,从而改善心脏功能和保护心脏^[47]。动物实验的研究结果显示,在心衰时心脏会增加对酮体的利用,这对心脏的恢复有益^[48]。进一步的研究表明,SGLT2 抑制剂可以提高循环中酮体的水平,并增加心肌中酮体转运蛋白和生酮酶的表达,从而进一步促进心肌对酮体的利用,有助于改善心肌梗死后的心脏代谢和 ATP 产生^[49-50]。临床试验如 EMBODY 试验和 EMMY 试验也支持这一结果,结果显示服用 SGLT2 抑制剂后,试验组患者的血清酮体水平增加,这可能导致急性心肌梗死患者的心脏耗氧量减少,心脏交感神经活动减弱,从而实现心脏保护作用。

SGLT2 抑制剂通过改善心脏能量代谢,也可发挥调节心脏功能的作用。Gallego 等^[51]发现 SGLT2 抑制剂改善了实验动物左心室的解剖重构,增强了左心室收缩功能,并减少了神经激素的激活。这些心脏保护作用可能是由心肌燃料代谢从葡萄糖向心脏利用酮体、游离脂肪酸和支链氨基酸的转变介导的,从而改善心肌能量学和心脏功能。Li 等^[52]的研究发现,SGLT2 抑制剂能够减轻心脏肥大,并改善患有压力超负荷诱发的心衰的非糖尿病小鼠的心肌 ATP 生成、心脏功能和运动耐力。研究通过基于分子对接分析和离体灌注心脏实验,发现恩格列净直接结合葡萄糖转运蛋白以减少葡萄糖摄取和糖酵解,并重新平衡心肌氧化磷酸化,恢复 AMP 依赖的蛋白激酶(adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase, AMPK) 活性,增强心肌细胞的钙瞬变和收缩力。

4 总结

SGLT2 抑制剂是首个具有心血管保护作用的降糖药物,通过上述多种作用机制,综合地发挥心脏保护作用,从而减小心肌梗死的梗死面积,并显著改善心脏功能,有望为心血管疾病患者带来积极的疗效。这些研究成果为探索和应用 SGLT2 抑制剂治疗心血管疾病提供了重要的理论基础,但仍然需要更多的临床研究来验证 SGLT2 抑制剂在急性心肌梗死中心血管保护的安全性和有效性。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Ferrannini E. Sodium-Glucose Co-transporters and Their Inhibition: Clinical Physiology[J]. Cell Metab, 2017,26(1):27-38.
- [2] 廖梦阳,廖玉华,余森,等. SGLT2 抑制剂治疗心力衰竭潜在机制的新认识[J]. 临床心血管病杂志,2022,38(1):1-6.

- [3] Bolinder J, Ljunggren Ö, Kullberg J, et al. Effects of dapagliflozin on body weight, total fat mass, and regional adipose tissue distribution in patients with type 2 diabetes mellitus with inadequate glycemetic control on metformin[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(3):1020-1031.
- [4] Giugliano D, Longo M, Scappaticcio L, et al. SGLT-2 inhibitors and cardiorenal outcomes in patients with or without type 2 diabetes; a meta-analysis of 11 CVOTs [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2021, 20(1):236.
- [5] Lundin M, Ferrannini G, Mellbin L, et al. Sodium-glucose CO-transporter inhibition in patients with newly detected Glucose Abnormalities and a recent Myocardial Infarction(SOCOGAMI)[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2022, 193:110141.
- [6] Zinman B, Wanner C, Lachin J M, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(22):2117-2128.
- [7] Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(7):644-657.
- [8] Bell RM, Yellon DM. SGLT2 inhibitors: hypotheses on the mechanism of cardiovascular protection [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2018, 6(6):435-437.
- [9] You L, Wang Q, Ma Y, et al. Precise dapagliflozin delivery by cardiac homing peptide functionalized mesoporous silica nanocarriers for heart failure repair after myocardial infarction [J]. *Front Chem*, 2022, 10:1013910.
- [10] Zhang T, Deng W, Deng Y, et al. Mechanisms of ferroptosis regulating oxidative stress and energy metabolism in myocardial ischemia-reperfusion injury and a novel perspective of natural plant active ingredients for its treatment [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 165:114706.
- [11] Shi Y, Zhang H, Huang S, et al. Epigenetic regulation in cardiovascular disease; mechanisms and advances in clinical trials[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1):200.
- [12] Wang K, Li Z, Sun Y, et al. Dapagliflozin Improves Cardiac Function, Remodeling, Myocardial Apoptosis, and Inflammatory Cytokines in Mice with Myocardial Infarction[J]. *J Cardiovasc Transl Res*, 2022, 15(4):786-796.
- [13] Kataoka T. Biological properties of the BCL-2 family protein BCL-RAMBO, which regulates apoptosis, mitochondrial fragmentation, and mitophagy [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10:1065702.
- [14] Goerg J, Sommerfeld M, Greiner B, et al. Low-Dose Empagliflozin Improves Systolic Heart Function after Myocardial Infarction in Rats: Regulation of MMP9, NHE1, and SERCA2a [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(11):5437.
- [15] Samuel TJ, Rosenberry RP, Lee S, et al. Correcting Calcium Dysregulation in Chronic Heart Failure Using SERCA2a Gene Therapy [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(4):1086.
- [16] Jiang K, Xu Y, Wang D, et al. Cardioprotective mechanism of SGLT2 inhibitor against myocardial infarction is through reduction of autosis[J]. *Protein Cell*, 2022, 13(5):336-359.
- [17] Xia H, Zahra A, Jia M, et al. Na(+)/H(+)Exchanger 1, a Potential Therapeutic Drug Target for Cardiac Hypertrophy and Heart Failure [J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2022, 15(7):875.
- [18] Gong L, Wang X, Pan J, et al. The co-treatment of rosuvastatin with dapagliflozin synergistically inhibited apoptosis via activating the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway in myocardial ischemia/reperfusion injury rats [J]. *Open Med (Wars)*, 2021, 15(1):47-57.
- [19] Yang C, Liu X, Yang F, et al. Mitochondrial phosphatase PGAM5 regulates Keap1-mediated Bcl-xL degradation and controls cardiomyocyte apoptosis driven by myocardial ischemia/reperfusion injury [J]. *In Vitro Cell Dev Biol Anim*, 2017, 53(3):248-257.
- [20] Fan ZG, Xu Y, Chen X, et al. Appropriate Dose of Dapagliflozin Improves Cardiac Outcomes by Normalizing Mitochondrial Fission and Reducing Cardiomyocyte Apoptosis After Acute Myocardial Infarction [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2022, 16:2017-2030.
- [21] Ju F, Abbott GW, Li J, et al. Canagliflozin Pretreatment Attenuates Myocardial Dysfunction and Improves Postcardiac Arrest Outcomes After Cardiac Arrest and Cardiopulmonary Resuscitation in Mice [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2024, 38(2):279-295.
- [22] Guo H, Callaway JB, Ting JP. Inflammasomes: mechanism of action, role in disease, and therapeutics [J]. *Nat Med*, 2015, 21(7):677-687.
- [23] Liu Y, Lian K, Zhang L, et al. TXNIP mediates NLRP3 inflammasome activation in cardiac microvascular endothelial cells as a novel mechanism in myocardial ischemia/reperfusion injury [J]. *Basic Res Cardiol*, 2014, 109(5):415.
- [24] Yu YW, Que JQ, Liu S, et al. Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitor of Dapagliflozin Attenuates Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury by Limiting NLRP3 Inflammasome Activation and Modulating Autophagy [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8:768214.
- [25] 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.
- [26] Furtado R, Bonaca MP, Raz I, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Previous Myocardial Infarction [J]. *Circulation*, 2019, 139(22):2516-2527.
- [27] von Lewinski D, Kolesnik E, Tripolt N J, et al. Empagliflozin in acute myocardial infarction; the EMMY trial [J]. *Eur Heart J*, 2022, 43(41):4421-4432.
- [28] Dayem KA, Younis O, Zarif B, et al. Impact of dapagliflozin on cardiac function following anterior myocardial infarction in non-diabetic patients-DACAMI(a

- randomized controlled clinical trial)[J]. *Int J Cardiol*, 2023, 379:9-14.
- [29] Di Diego JM, Antzelevitch C. Ischemic ventricular arrhythmias: experimental models and their clinical relevance[J]. *Heart Rhythm*, 2011, 8(12):1963-1968.
- [30] Sattler SM, Skibsbjerg L, Linz D, et al. Ventricular Arrhythmias in First Acute Myocardial Infarction: Epidemiology, Mechanisms, and Interventions in Large Animal Models[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2019, 6: 158.
- [31] Liang C, Li Q, Wang K, et al. Mechanisms of ventricular arrhythmias elicited by coexistence of multiple electrophysiological remodeling in ischemia: A simulation study [J]. *PLoS Comput Biol*, 2022, 18 (4): e1009388.
- [32] Deo R, Albert CM. Epidemiology and genetics of sudden cardiac death[J]. *Circulation*, 2012, 125 (4): 620-637.
- [33] Behnes M, Mashayekhi K, Weiß C, et al. Prognostic Impact of Acute Myocardial Infarction in Patients Presenting With Ventricular Tachyarrhythmias and Aborted Cardiac Arrest[J]. *J Am Heart Assoc*, 2018, 7(19):e010004.
- [34] Frontera A, Melillo F, Baldetti L, et al. High-Density Characterization of the Ventricular Electrical Substrate During Sinus Rhythm in Post-Myocardial Infarction Patients[J]. *JACC Clin Electrophysiol*, 2020, 6(7):799-811.
- [35] Tao B, Liu Z, Wei F, et al. Over-expression of Kv4. 3 gene reverses cardiac remodeling and transient-outward K(+) current(Ito) reduction via CaMKII inhibition in myocardial infarction[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 132:110896.
- [36] Xue G, Yang X, Zhan G, et al. Sodium-Glucose cotransporter 2 inhibitor empagliflozin decreases ventricular arrhythmia susceptibility by alleviating electrophysiological remodeling post-myocardial-infarction in mice[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13:988408.
- [37] 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.
- [38] Ferrannini E, Baldi S, Frascerra S, et al. Shift to Fatty Substrate Utilization in Response to Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition in Subjects Without Diabetes and Patients With Type 2 Diabetes[J]. *Diabetes*, 2016, 65(5):1190-1195.
- [39] Cotter DG, Schugar RC, Crawford PA. Ketone body metabolism and cardiovascular disease [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2013, 304 (8): H1060-H1076.
- [40] Cesaro A, Gragnano F, Paolisso P, et al. In-hospital arrhythmic burden reduction in diabetic patients with acute myocardial infarction treated with SGLT2-inhibitors: Insights from the SGLT2-I AMI PROTECT study[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9:1012220.
- [41] İnci Ü, Güzel T. The effect of empagliflozin on index of cardio-electrophysiological balance in patients with diabetes mellitus [J]. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2023, 46(1):44-49.
- [42] Panikkath R, Reinier K, Uy-Evanado A, et al. Prolonged Tpeak-to-tend interval on the resting ECG is associated with increased risk of sudden cardiac death [J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2011, 4 (4): 441-447.
- [43] 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.
- [44] Shanmugasundaram M, Paul T, Hashemzadeh M, et al. Outcomes of Percutaneous Coronary Intervention in Atrial Fibrillation Patients Presenting With Acute Myocardial Infarction: Analysis of Nationwide Inpatient Sample Database [J]. *Cardiovasc Revasc Med*, 2020, 21(7):851-854.
- [45] Engström A, Wintzell V, Melbye M, et al. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Treatment and Risk of Atrial Fibrillation: Scandinavian Cohort Study[J]. *Diabetes Care*, 2023, 46(2):351-360.
- [46] Fatima K, Suri A, Rija A, et al. The Effect of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors on Stroke and Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. *Curr Probl Cardiol*, 2023, 48(4):101582.
- [47] Oshima H, Miki T, Kuno A, et al. Empagliflozin, an SGLT2 Inhibitor, Reduced the Mortality Rate after Acute Myocardial Infarction with Modification of Cardiac Metabolites and Antioxidants in Diabetic Rats [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2019, 368(3):524-534.
- [48] Aubert G, Martin OJ, Horton JL, et al. The Failing Heart Relies on Ketone Bodies as a Fuel[J]. *Circulation*, 2016, 133(8):698-705.
- [49] Yurista SR, Silljé H, Oberdorf-Maass SU, et al. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibition with empagliflozin improves cardiac function in non-diabetic rats with left ventricular dysfunction after myocardial infarction[J]. *Eur J Heart Fail*, 2019, 21(7):862-873.
- [50] Verma S, Rawat S, Ho KL, et al. Empagliflozin Increases Cardiac Energy Production in Diabetes: Novel Translational Insights Into the Heart Failure Benefits of SGLT2 Inhibitors [J]. *JACC Basic Transl Sci*, 2018, 3(5):575-587.
- [51] 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.
- [52] Li X, Lu Q, Qiu Y, et al. Direct Cardiac Actions of the Sodium Glucose Co-Transporter 2 Inhibitor Empagliflozin Improve Myocardial Oxidative Phosphorylation and Attenuate Pressure-Overload Heart Failure[J]. *J Am Heart Assoc*, 2021, 10(6):e018298.