

钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂治疗室性心律失常的临床研究和作用机制研究进展

李珊珊, 吴雁鸣, 陈琳*

苏州市第九人民医院 苏州大学附属苏州九院 心内科, 江苏 苏州 215200

摘要: 室性心律失常是导致心脏性猝死的重要原因之一。钠-葡萄糖共转运蛋白 2 (SGLT2) 抑制剂可以减少室性心律失常的发生。上市的 SGLT2 抑制剂有达格列净、恩格列净、卡格列净和艾托格列净。SGLT2 抑制剂临床用于治疗室性心律失常, 其作用机制为影响离子通道、线粒体和氧化应激、心肌纤维化、低血糖和 QT 间期、能量代谢。总结了 SGLT2 抑制剂治疗室性心律失常的临床研究和作用机制, 为开拓室性心律失常的治疗提供新思路。

关键词: 钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂; 室性心律失常; 离子通道; 线粒体; 氧化应激; 心肌纤维化; 低血糖; QT 间期; 能量代谢

中图分类号: R972 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2024)07-1913-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.07.040

Progress on clinical research and mechanism of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in treatment of ventricular arrhythmias

LI Shanshan, WU Yanming, CHEN Lin

Department of Cardiology, Suzhou Ninth People's Hospital, Suzhou Ninth Hospital Affiliated to Soochow University, Suzhou 215200, China

Abstract: Ventricular arrhythmia is one of the important causes of sudden cardiac death. Sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors can reduce the occurrence of ventricular arrhythmias. The SGLT2 inhibitors available for sale on the market include dapagliflozin, enagliflozin, canagliflozin, and etogliflozin. SGLT2 inhibitors are clinically used to treat ventricular arrhythmias, and their mechanisms of action include affecting ion channels, mitochondria and oxidative stress, myocardial fibrosis, hypoglycemia and QT interval, and energy metabolism. This article summarizes the clinical research and mechanism of action of SGLT2 inhibitors in treatment of ventricular arrhythmias, providing new ideas for exploring the treatment of ventricular arrhythmias.

Key words: SGLT2 inhibitor; ventricular arrhythmia; ion channel; mitochondria; oxidative stress; myocardial fibrosis; hypoglycemia; QT interval; energy metabolism

室性心律失常是常见的心律失常, 包括室性早搏、室性心动过速、心室扑动和心室颤动等。室性心律失常是导致心脏性猝死的重要原因之一, 研究室性心律失常的发生机制具有重要的临床意义^[1-2]。越来越多的研究发现钠-葡萄糖共转运蛋白 2 (SGLT2) 抑制剂可以减少房性心律失常、室性心律失常的发生^[3]。钠-葡萄糖共转运蛋白属于哺乳动物溶质载体家族 SLC5, 该家族包括在不同组织中表达的 12 个成员, 负责糖、阴离子、维生素和短链脂

肪酸的钠驱动转运过程。SGLT2 是一种位于肾近端小管 S1、S2 段的高容量、低亲和力共转运蛋白, 负责超过 90% 滤过后的葡萄糖的再吸收。SGLT2 抑制剂显著抑制近端小管对葡萄糖和钠的重吸收, 导致尿葡萄糖排泄增加和轻度渗透性利尿^[4]。目前美国食品药品监督管理局、欧洲药品管理局批准上市的 SGLT2 抑制剂有达格列净、恩格列净、卡格列净和艾托格列净^[5]。SGLT2 抑制剂临床用于治疗室性心律失常, 其作用机制为影响离子通道、线粒体和氧

收稿日期: 2024-03-19

基金项目: 苏州市吴江区“科技兴卫”项目 (WWK202213)

作者简介: 李珊珊, 女, 河北邯郸人, 医师, 硕士, 研究方向为心律失常。E-mail: 1003693406@qq.com

*通信作者: 陈琳, 女, 江苏苏州人, 副主任医师, 硕士, 研究方向为心律失常。E-mail: 526766857@qq.com

化应激、心肌纤维化、低血糖和 QT 间期、能量代谢。本文总结了 SGLT2 抑制剂治疗室性心律失常的临床研究和作用机制,为开拓室性心律失常的治疗提供新思路。

1 SGLT2 抑制剂治疗室性心律失常的临床研究

为了评估 SGLT2 抑制剂对 2 型糖尿病和急性心肌梗死患者心脏交感和副交感神经活动影响,EMBODY 前瞻性临床试验招募了急性心肌梗死后糖尿病患者,发现早期给予恩格列净 10 mg/d 可改善心率震荡,影响心脏交感、副交感活动^[6]。另一项对 19 例糖尿病患者进行 2 周的前瞻性研究,结果口服达格列净 10 mg/d、治疗 2 周可减少心室异位心率的发生^[7]。1 项回顾性研究选取了糖尿病合并高血压患者,降糖药分为 SGLT2 抑制剂组和非 SGLT2 抑制剂组,平均随访 (51.50±4.23) 个月,结果发现 SGLT2 抑制剂可减少总心律失常和房颤的发生,但没有记录是否影响室性心律失常^[8]。

心脏性猝死与致命性快速心律失常有关。1 项荟萃分析分析了截至 2020 年 12 月已发表的 SGLT2 抑制剂 (包括了达格列净、恩格列净、卡格列净和艾托格列净) 临床试验,包括 68 项试验,共 63 166 例患者,其中 35 883 例接受了 SGLT2 抑制剂治疗,发现干预组的室性心律失常事件发生率降低,相对风险降低 28%,而 SGLT2 抑制剂组和安慰剂组的室性心律失常发生率没有显著差异。但该群体中总体发病率非常低,49 963 例患者中只有 220 例室性心律失常事件 (0.4%),45 483 例患者中有 187 例心脏性猝死事件 (0.3%)^[3]。其他相关的荟萃分析结果也相似,SGLT2 抑制剂对室性心律失常的减少作用不明显。但在这些研究中室性心律失常发病率过低,且室性心律失常不作为其主要目的^[9-11]。从联邦电子病历数据库 (TriNetX) 中搜集的 2018 年 1 月至 2019 年 12 月注册的所有糖尿病患者,随访 2 年,发现 SGLT2 抑制剂的使用可显著降低心血管死亡风险,但对室速、室颤无明显影响^[12]。但该研究有限制,如未在该电子数据库中的其他医疗机构数据不包括在内,在社区中发生的心脏骤停和心律失常也会被忽略。

在心力衰竭患者中,SGLT2 抑制剂降低心脏性猝死有明显的临床获益^[13],而致死性心律失常为心脏性猝死的主要原因之一。在达格列净治疗射血分数下降的心力衰竭 (HFrEF) 患者 DAPA-HF 研究中,4 744 例患者参与,EF 值低于 40% 的规范化心

衰治疗患者,分为达格列净组和安慰剂组,中位随访 18.2 月,其中 335 例患者经历了严重室性心律失常、复苏性心脏骤停或猝死。达格列净组的复合事件发生率明显低于安慰剂组 (5.9% vs 7.4%),风险降低 21%,达格列净对任何一种致命性快速室性心律失常都有减少作用^[14]。对 646 例糖尿病合并急性心肌梗死患者进行前瞻性的研究,分为 SGLT2 抑制剂治疗组 (111 例患者,在心肌梗死住院前至少已口服 SGLT2 抑制剂治疗 3 个月) 和非 SGLT2 抑制剂治疗组 (535 例患者,在心肌梗死住院前口服非 SGLT2 抑制剂的降糖药物治疗),与非 SGLT2 抑制剂治疗相比,SGLT2 抑制剂治疗组患者住院期间心律失常发生率低,且在分类 Logistic 回归分析中,校正潜在混杂因素后,SGLT2 抑制剂治疗是住院期间发生室速、室颤发生的独立预测因素^[15]。

因此,SGLT2 抑制剂降低患者死亡风险已被证实,但是否通过减少室性心律失常尤其是室速、室颤尚未统一,但在特殊人群包括 HFrEF、急性心肌梗死后人群,SGLT2 抑制剂表现出减少室性心律失常的作用。植入心脏埋藏式复律除颤器 (ICD) 和心脏再同步治疗 (CRT) 在心力衰竭患者中的应用可以进一步明确 SGLT2 抑制剂对室性心律失常的作用。EMPA-ICD 试验于 2019 年 4 月启动,将对植入 ICD 或 CRT 的糖尿病患者使用恩格列净 10 mg/d,持续 24 周或安慰剂持续治疗 24 周,明确对室性心律失常的影响 (jRCTs031180120-Japan)^[16]。另一项于 2021 年 6 月启动的 ERASE 试验 (NCT04600921),这是位于奥地利的多中心 III 期研究,旨在调查艾托格列净 5 mg/d,连续 52 周治疗对比安慰剂连续 52 周治疗对接受 ICD 或 CRT 治疗的心力衰竭患者 (无论是否有糖尿病) 室性心律失常的影响^[17]。

2 SGLT2 抑制剂减少室性心律失常发生的作用机制

2.1 影响离子通道

2.1.1 钠离子与钠离子通道 在心脏中,Na⁺浓度和转运是 Ca²⁺循环、氧化应激、动作电位形成和心律失常的关键调节因素。细胞内 Na⁺升高可通过 Na⁺通道、Na⁺/H⁺交换器增加 Na⁺的摄入和 Na⁺,K⁺-ATP 酶活性降低导致 Na⁺排出减少^[18],也可以通过 Na⁺/Ca²⁺交换体促进更多 Ca²⁺内流,Na⁺通过激活线粒体 Na⁺/Ca²⁺交换体诱导氧化应激,增加心律失常的风险^[19]。

在糖尿病和心力衰竭的心肌细胞中,SGLT 表

达上调,过量的 Na^+ 主要通过 SGLT 进入心肌细胞,导致 Na^+ 的超载^[19]。SGLT2 抑制剂抑制心脏 Na^+ 超载可能是减少心律失常的原因之一。

在体外高糖或正常糖培养的大鼠和家兔心肌细胞中,1 $\mu\text{mol/L}$ 恩格列净可抑制心肌细胞 Na^+/H^+ 交换体降低细胞内 Na^+ 浓度^[20-21]。与糖尿病大鼠相比,10 mg/kg 恩格列净持续 4 周 ig 糖尿病大鼠的心肌细胞 Na^+/H^+ 交换体被抑制, Na^+ 的摄入减少,表明恩格列净通过抑制 Na^+/H^+ 交换体,减少 Na^+ 的摄入,影响 Ca^{2+} 循环,增加氧化应激,缩短动作电位时程和 QT 间期^[22]。

此外,Philippaert 等^[23]发现心肌细胞晚钠电流异常与心律失常的发生有关。在心力衰竭和长 QT 综合征模型中,抑制晚钠电流可降低舒张期钙负荷,减少室性心律失常的发生^[24]。体外培养主动脉缩窄心力衰竭模型小鼠的心肌细胞,10 $\mu\text{mol/L}$ 恩格列净可通过抑制 Nav1.5 钠通道,抑制晚钠电流,减少活性氧 (ROS) 的产生和钙离子/钙调素依赖性蛋白激酶 2 (CaMKII) 活性,降低由晚期钠电流激活剂诱导的自发钙瞬变的发生率,并且抑制心力衰竭导致的心肌细胞动作电位时程的延长^[25]。体外培养射血分数保留的心力衰竭小鼠心肌细胞,1 $\mu\text{mol/L}$ 恩格列净干预通过调控 CaMKII 抑制晚期钠离子电流通道^[25]。卡格列净、达格列净同样也有对晚钠电流的抑制作用^[26]。

SGLT2 抑制剂可以通过对细胞内 Na^+ 水平、 Na^+ 通道的调控减少室性心律失常的发生。

2.1.2 钙离子与钙离子通道 CaMK II 是一种蛋白激酶,通过对细胞离子通道活性维持细胞钙稳态调控,参与室性心律失常的调控^[27]。

研究发现,恩格列净可以降低体外培养的心肌细胞 CaMKII 活性和 CaMKII 依赖的内质网 Ca^{2+} 泄露^[28]。在 1 项动物实验中,诱导 C57BLKS/J-leprdb/db 及其非糖尿病对照小鼠离体心脏发生心律失常,发现糖尿病小鼠心脏的室性期前收缩较非糖尿病小鼠增加,而恩格列净 (1 $\mu\text{mol/L}$) 灌注离体心脏可以减少糖尿病小鼠的室性期前收缩。恩格列净减少糖尿病小鼠室性心律失常的原因是通过抑制心肌细胞的葡萄糖摄取抑制氧-氮乙酰葡萄糖胺,从而抑制 CaMKII 磷酸化和 CaMKII 依赖性 Ca^{2+} 释放通道 RyR2 磷酸化^[29]。

在肺动脉高压导致的右心衰大鼠模型中,ig 达格列净 1、3 mg/kg,持续 35 d,可抑制心肌细胞凋

亡,减轻大鼠右心室重构,并降低室性心律失常易感性。该研究发现,达格列净可以减少右心衰大鼠钙处理相关蛋白 p-RyR2、CaMKII 和 p-CaMKII 蛋白的表达,并保留肌浆网-钙 ATP 酶 2 (SERCA2) 和电压门控钙离子通道 Cav1.2 蛋白。达格列净通过增加右心室心肌细胞的 Ca^{2+} 瞬变振幅降低舒张期 Ca^{2+} 水平和钙瞬变衰减时间常数,保留肌浆网 Ca^{2+} 含量,防止自发钙事件,并提高 Ca^{2+} 交替阈值,恢复右心衰大鼠心肌细胞的 Ca^{2+} 处理^[30]。诱导兔缺血再灌注模型离体心脏心律失常发生实验中,恩格列净 (1 $\mu\text{mol/L}$) 灌注心脏减少室颤的发生,这一作用可能是通过改善钙离子循环^[31]。

此外,SGLT2 抑制剂治疗通过抑制糖尿病心肌细胞中 Na^+/H^+ 交换蛋白 1 和 SGLT1 转运蛋白来降低心肌细胞胞质 Na^+ 含量,逆转钙超载,这种作用与糖尿病状态无关^[32]。研究表明,恩格列净可通过抑制 Na^+/H^+ 交换体、L 型 Ca^{2+} 通道和心肌肌浆网钙离子 ATP 酶 2a (SERCA2a) 调节 Ca^{2+} 的处理^[21-22]。

SGLT2 抑制剂可以通过影响 Ca^{2+} 处理、 Ca^{2+} 循环和 Ca^{2+} 瞬变来减少室性心律失常。

2.1.3 钾离子通道 平台期的形成是由于延迟整流钾电流,包括快速激活延迟整流钾通道 (IKr) 和缓慢激活延迟整流钾通道 (IKs) 的延迟激活特性引起。血糖浓度升高可导致 IKr 降低^[33]。分离成年石斑鱼的心脏后,使用恩格列净灌注心脏,发现恩格列净可影响心肌细胞 IKr 和 Iks,并且延长 ADP^[34]。在糖尿病大鼠中,索他洛尔可以阻断 IKr 延长 QT 间期,而 10 mg/kg 恩格列净食道喂养的糖尿病大鼠 QT 间期缩短,IKr 通道激活^[35]。此外,在 28 周高脂喂养的代谢综合征大鼠中,达格列净 (5 mg/kg,持续喂养 2 周) 抑制代谢综合征大鼠心肌细胞电压门控 K^+ 通道电流的增强,缩短延长的动作电位,抑制代谢综合征大鼠的心室复极延长^[36]。

尽管现在关于 SGLT2 抑制剂通过调控心脏 K^+ 通道机制研究较少,但目前已有研究提示 K^+ 通道是 SGLT2 抑制剂减少室性心律失常发生的潜在作用靶点。

2.2 影响线粒体和氧化应激

线粒体参与室性心律失常的发生,作为细胞代谢中心,线粒体损伤导致氧化应激产物超载和代谢功能障碍,而预防线粒体损伤、改善氧化应激可作为预防室性心律失常的治疗策略^[37]。

恩格列净 (10 mg/kg,渗透泵入维持 2 周) 可

以恢复糖尿病心肌梗死大鼠心肌中线粒体的大小和数量^[38]。除了对线粒体大小和数量的调控, SGLT2 抑制剂更多的是对线粒体功能、氧化应激的调控。达格列净通过改善线粒体功能和氧化应激来抑制心室复极的延长^[36]。除此之外, 在心脏缺血再灌注的兔心脏模型中, 恩格列净可以通过改善线粒体氧化还原保护心肌减少室颤发生^[31]。为了研究达格列净对心肌梗死的影响, Lahnwong 等^[39]将大鼠分为预处理组(在心肌缺血前 15 min 左股静脉注射达格列净 1 mg/kg)、缺血组(心脏缺血 15 min 后左股静脉注射达格列净 1 mg/kg)、灌注组(在再灌注开始时左股静脉注射达格列净 1 mg/kg)、对照组(以生理盐水为溶剂给予大鼠), 结果显示, 在心肌缺血前, 给予达格列净急性治疗可以改善线粒体功能, 减少室速、室颤的发生。缺血组和再灌注组的达格列净虽然也有相应的心脏保护作用, 但并不减少室速和室颤。此外, 达格列净在心肌梗死后大鼠心脏中通过腺苷酸活化蛋白激酶 (AMPK) 激活的蛋白激酶途径抑制 ROS 和上调连接蛋白 43 (Cx43), 从而降低心律失常的易感性^[40]。在异丙肾上腺素诱导的心肌病大鼠中, 达格列净 (ig, 3 mg/kg, 持续 4 周) 抑制氧化应激, 降低了 ROS 水平和氧化应激标志物丙二醛的含量, 保护心肌细胞膜的功能, 降低室性心律失常的易感性^[41]。

SGLT2 抑制剂同样对氧化-亚硝化应激反应有调控作用。在 1 项对糖尿病和非糖尿病大鼠的心肌梗死模型的研究中发现, 在对冠状动脉进行缺血处理之前, 将恩格列净 (10 mg/kg, 持续 4 周) 加入大鼠饮用的水中, 恩格列净通过上调心肌三磷酸鸟苷结合蛋白水解酶 (cGCH1) 表达激活神经元型一氧化氮合酶 (nNOS) 和内皮型一氧化氮合酶 (eNOS), 抑制诱导型一氧化氮合酶 (iNOS), 进而升高 NO 水平, 降低 $O_2^{\cdot-}$ 、硝基酪氨酸水平, 最终减少心肌梗死大鼠的心肌损伤^[42]。

因此, SGLT2 抑制剂对室性心律失常的部分调控机制可归因于线粒体保护、抗氧化作用。

2.3 影响心肌纤维化

心肌纤维化会形成片状、间质性或致密瘢痕, 而这些瘢痕是产生心律失常的关键组织学基础。纤维化瘢痕通过减缓动作电位传导、折返激动、促进后极化和增加异位心律自律性等干扰心肌电生理。此外肌成纤维细胞通过缝隙连接和离子通道的表型改变与心肌细胞形成直接的电偶联, 导致电生

理的严重紊乱^[43-44]。

在缺血再灌注大鼠模型中发现, 恩格列净 (ig, 20 mg/kg, 持续 7 d) 预先干预的缺血再灌注大鼠室性心律失常易感性减少, 通过上调细胞外信号调节激酶 (ERK1/2) 的磷酸化降低缺血再灌注大鼠室性心律失常的易感性, 并减少猝死^[45]。SGLT2 抑制剂可通过改善氧化应激反应减少心肌梗死动物的心室纤维化, 减少室颤发生^[31, 42, 46]。在大鼠心肌梗死后, 达格列净 (ig, 0.1 mg/kg, 持续 4 d 或 28 d) 可以通过 ROS/细胞外信号调节激酶 (STAT3) 依赖的途径调控巨噬细胞表型转换, 从而减少心肌纤维化的发生^[47]。急性心肌梗死后, 使用达格列净可减少心肌细胞凋亡、缩小梗死面积, 进而保护心脏, 减少室性心动过速、室颤的发生^[39]。SGLT2 也可通过减少心肌细胞自噬减轻纤维化^[48]。

除了在心肌梗死动物模型中的抗心肌纤维化作用, SGLT2 抑制剂在其他疾病模型中也表现出抗纤维化作用。Quagliariello 等^[49]研究发现在阿霉素诱导的肿瘤心模型小鼠中, 心肌组织纤维化增加, 心功能下降, 恩格列净 (ig, 10 mg/kg, 持续 10 d) 组的小鼠心脏纤维化得到抑制, 心功能改善。恩格列净参与 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NLRP3) 和髓样分化因子 88 (myD88) 相关通路, 抑制 NLRP3 和核因子- κ B (NF- κ B) 减少促炎因子 IL-1、IL-6、IL-8 等, 并且减少阿霉素诱导小鼠的铁死亡、细胞凋亡, 从而减少纤维化, 改善心室功能。在特异性敲除心肌 Dsg2 外显子 11 的心律失常心脏病模型小鼠中, 达格列净 (ig, 1 mg/kg, 持续 8 周) 通过逆转心律失常性心脏病中缺氧诱导因子-2 α (HIF-2 α) 通路来减轻心脏纤维化和炎症^[50]。在血管紧张素 II 诱导的射血分数保留的猪心力衰竭模型中, 达格列净 (ig, 10 mg/d, 持续 9 周) 减轻心脏重构的部分原因是抑制主动脉交感神经张力, 抑制炎症反应和 NO-环磷酸鸟苷 (cGMP)-蛋白激酶 (PKG) 通路激活^[51]。在代谢综合征的小鼠中, 恩格列净 (ig, 10 mg/kg, 持续 4 周) 可下调心肌 Cx43 蛋白表达, 减少心室纤维化面积^[52]。

因此, SGLT2 抑制剂对室性心律失常的部分调控机制可能源于其抗心肌纤维化作用。尽管 SGLT2 抑制剂减少室性心律失常发生的动物实验仅在心肌梗死模型中有研究, 但其他动物模型中 SGLT2 抑制剂发挥的抗纤维化作用提示可能是其他心脏病中调控室性心律失常的机制。

2.4 影响低血糖和 QT 间期

低血糖是一种常见且可能危及生命的疾病，多为降糖药物治疗的不良反应，尤其是胰岛素和磺脲类药物，低血糖有诱发心律失常，尤其是室速和室颤，甚至有引发猝死的风险^[53-54]。因此，可以认为 SGLT2 抑制剂能减轻严重低血糖发生的风险，间接预防心律失常的发生。

血糖浓度大于 270 mg/dL (15 mmol/L) 可导致 QT/QTc 延长和 IKr 降低^[33]。在射血分数下降的心力衰竭患者中加用恩格列净，可以缩短患者 QT 间期^[55]。恩格列净可以缩短糖尿病、代谢综合征和心肌梗死小鼠的 QT 间期，并且显著减弱索他洛尔诱导的大鼠 QTc 延长，减少室颤的易感性^[21, 35, 52, 56]。然而在 1 项正常人群随机、双盲的临床研究中，给予健康人群 25 mg 治疗剂量的恩格列净、200 mg 超治疗剂量的恩格列净，收集服药后 1~4 h 心电图，并未发现恩格列净对 QT 间期的作用^[57]。恩格列净抑制代谢综合征大鼠模型心肌细胞电压门控 K⁺通道电流的增强，缩短了延长的动作电位，抑制代谢综合征大鼠的心室复极延长^[36]。

因此，认为 SGLT2 抑制剂对于 QT 间期的影响发生在疾病状态下，而对正常人无效。提示 SGLT2 抑制剂可能通过缩短延长的 QT 间期减少室性心律失常的发生。

2.5 影响能量代谢

心外膜脂肪组织是促炎细胞因子和游离脂肪酸的丰富来源。由于其解剖学上的位置与心肌细胞临近，心外膜脂肪组织可以调节离子电流和缝隙连接，并且诱导纤维化重构的旁分泌，从而导致室性心律失常的发生^[58]。1 项荟萃分析表明，接受 SGLT2 抑制剂治疗的 2 型糖尿病患者心外膜脂肪显著减少，提示 SGLT2 抑制剂治疗可能通过减少心外膜脂肪减少室性心律失常的发生^[59]。

闭塞前降支处理的猪可以通过无氧糖酵解增加心肌葡萄糖消耗，同时减少游离脂肪酸和支链氨基酸的利用致心肌损伤，心功能下降。恩格列净(ig, 10 mg/d, 持续 2 个月)治疗的猪不消耗葡萄糖，而是利用酮体、游离脂肪酸和支链氨基酸增加心肌 ATP 含量，提高心肌做功效率，减轻心肌损伤^[60]。

尽管相关研究较少，仍提示 SGLT2 抑制剂可能通过能量代谢影响室性心律失常发生。

3 结语

随着研究的发展，SGLT2 抑制剂可以显著降低

心血管死亡率已被证实，但是否通过减少室性心律失常尚未完全明确，对于 HF_{rEF} 和急性心肌梗死后疾病人群，SGLT2 抑制剂可以减少室性心律失常。目前仅针对 SGLT2 治疗室性心律失常的研究较少，正在进行的 EMPA-ICD 和 ERASE 试验可能会为 SGLT2 治疗室性心律失常提供更有力的证据。

SGLT2 抑制剂目前在多种细胞、动物疾病模型中都表现出心脏保护作用，其可以通过对离子通道(钠离子通道、钙离子通道、钾离子通道)调控，调控线粒体、抑制氧化应激，抑制心肌纤维化，缩短 QT 间期，改善能量代谢等机制保护心脏、减少室性心律失常。但尚需更多的研究来阐明 SGLT2 抑制剂心肌保护作用的分子机制和靶点，这可能为室性心律失常患者提供新的治疗思路。此外阐明 SGLT2 抑制剂的心脏保护、抗心律失常机制可能有利于将其带入实际临床应用，为室性心律失常的治疗提供新策略。

目前，临床应用 SGLT2 的局限主要为不良反应，较常见的包括泌尿系感染风险的增加、急性肾损伤的风险、糖尿病酮症酸中毒的发生。对于 SGLT2 抑制剂的不良反应，仍需进一步研究和规避。目前 SGLT2 已作为治疗心力衰竭的药物，然而是否能作为治疗心律失常的潜在药物，仍需进一步临床研究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, et al. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death [J]. *Eur Heart J*, 2022, 43(40): 3997-4126.
- [2] Waldmann V, Barra S and Marijon E. Ventricular arrhythmias and sudden cardiac death in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction: Knowledge gaps [J]. *Eur Heart J*, 2023, 44: 678-679.
- [3] Fernandes G C, 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: 1098-1105.
- [4] Gao Y M, Feng S T, Wen Y, et al. Cardiorenal protection of SGLT2 inhibitors-perspectives from metabolic reprogramming [J]. *EBioMedicine*, 2022, 83: 104215.
- [5] Tentolouris A, Vlachakis P, Tzeravini E, et al. SGLT2 inhibitors: A review of their antidiabetic and cardioprotective effects [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2019, 16(16):

- 2965.
- [6] 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: 148.
- [7] Ilyas F, Jones L, Tee S L, *et al.* Acute pleiotropic effects of dapagliflozin in type 2 diabetic patients with heart failure with reduced ejection fraction: A crossover trial [J]. *ESC Heart Fail*, 2021, 8(5): 4346-4352.
- [8] Jhuo S J, Lin T H, Lin Y H, *et al.* Clinical observation of SGLT2 inhibitor therapy for cardiac arrhythmia and related cardiovascular disease in diabetic patients with controlled hypertension [J]. *J Pers Med*, 2022, 12(2): 271.
- [9] Li H L, Lip G Y H, Feng Q, *et al.* Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT2i) and cardiac arrhythmias: A systematic review and meta-analysis [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2021, 20: 100.
- [10] Wu V C, Chiu K P, Wang C L, *et al.* Electrocardiographic changes associated with SGLT2 inhibitors and non-SGLT2 inhibitors: A multi-center retrospective study [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 934193.
- [11] 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: 20-30.
- [12] Fawzy A M, Rivera-Caravaca J M, Underhill P, *et al.* Incident heart failure, arrhythmias and cardiovascular outcomes with sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor use in patients with diabetes: Insights from a global federated electronic medical record database [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2023, 25: 602-610.
- [13] Oates CP, Santos-Gallego C G, Smith A, *et al.* SGLT2 inhibitors reduce sudden cardiac death risk in heart failure: Meta-analysis of randomized clinical trials [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2023, 34: 1277-1285.
- [14] Curtain J P, Docherty K F, Jhund P S, *et al.* Effect of dapagliflozin on ventricular arrhythmias, resuscitated cardiac arrest, or sudden death in DAPA-HF [J]. *Eur Heart J*, 2021, 42: 3727-3738.
- [15] 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.
- [16] Fujiki S, Iijima K, Okabe M, *et al.* 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: 2739-2755.
- [17] von Lewinski D, Tripolt N J, Sourij H, *et al.* Ertugliflozin to reduce arrhythmic burden in ICD/CRT patients (ERASE-trial) - A phase III study [J]. *Am Heart J*, 2022, 246: 152-160.
- [18] Despa S, Bers D M. Na⁺ transport in the normal and failing heart - Remember the balance [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2013, 61: 2-10.
- [19] Lambert R, Srodulski S, Peng X, *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: e002183.
- [20] Baartscheer A, Schumacher C A, Wüst R C, *et al.* Empagliflozin decreases myocardial cytoplasmic Na(+) through inhibition of the cardiac Na(+)/H(+) exchanger in rats and rabbits [J]. *Diabetologia*, 2017, 60: 568-573.
- [21] Zuurbier C J, Baartscheer A, Schumacher C A, *et al.* Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor empagliflozin inhibits the cardiac Na⁺/H⁺ exchanger 1: Persistent inhibition under various experimental conditions [J]. *Cardiovasc Res*, 2021, 117: 2699-2701.
- [22] Lee T I, Chen Y C, Lin Y K, *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): 1680.
- [23] Philippaert K, Kalyaanamoorthy 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: 2188-2204.
- [24] Makielski J C. Late sodium current: A mechanism for angina, heart failure, and arrhythmia [J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2016, 26: 115-122.
- [25] Hegyi B, Hernandez J M, Shen E Y, *et al.* Empagliflozin reverses late Na⁺ current enhancement and cardiomyocyte proarrhythmia in a translational murine model of heart failure with preserved ejection fraction [J]. *Circulation*, 2022, 145: 1029-1031.
- [26] Dyck J R B, Sossalla S, Hamdani N, *et al.* Cardiac mechanisms of the beneficial effects of SGLT2 inhibitors in heart failure: Evidence for potential off-target effects [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2022, 167: 17-31.
- [27] 武立达, 李烽, 钱玲玲, 等. 钙-钙调素依赖性蛋白激酶 2 型与室性心律失常的研究进展 [J]. *中华心血管病杂志*, 2022, 50(12): 1251-1256.
- [28] Mustroph J, Wagemann O, Lucht C M, *et al.* Empagliflozin reduces Ca/calmodulin-dependent kinase II activity in

- isolated ventricular cardiomyocytes [J]. *ESC Heart Fail*, 2018, 5(4): 642-648.
- [29] Kadosaka T, Watanabe M, Natsui H, *et al*. Empagliflozin attenuates arrhythmogenesis in diabetic cardiomyopathy by normalizing intracellular Ca(2+) handling in ventricular cardiomyocytes [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2023, 324: H341-H354.
- [30] Wu J, Liu T, Shi S, *et al*. Dapagliflozin reduces the vulnerability of rats with pulmonary arterial hypertension-induced right heart failure to ventricular arrhythmia by restoring calcium handling [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2022, 21: 197.
- [31] Azam M A, Chakraborty P, Si D, *et al*. Anti-arrhythmic and inotropic effects of empagliflozin following myocardial ischemia [J]. *Life Sci*, 2021, 276: 119440.
- [32] Joshi S S, Singh T, Newby D E, *et al*. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor therapy: Mechanisms of action in heart failure [J]. *Heart*, 2021, 107: 1032-1038.
- [33] Heller S, Darp B, Mitchell M I, *et al*. Considerations for assessing the potential effects of antidiabetes drugs on cardiac ventricular repolarization: A report from the Cardiac Safety Research Consortium [J]. *Am Heart J*, 2015, 170: 23-35.
- [34] Karpushev A V, Mikhailova V B, Klimenko E S, *et al*. SGLT2 Inhibitor empagliflozin modulates ion channels in adult zebrafish heart [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(17): 9559.
- [35] Bariş V Ö, Dinçsoy B, Gedikli E, *et al*. Empagliflozin significantly attenuates sotalol-induced QTc prolongation in rats [J]. *Kardiol Pol*, 2021, 79(1): 53-57.
- [36] 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: 144.
- [37] Brown D A, O'Rourke B. Cardiac mitochondria and arrhythmias [J]. *Cardiovasc Res*, 2010, 88: 241-249.
- [38] Mizuno M, Kuno A, Yano T, *et al*. Empagliflozin normalizes the size and number of mitochondria and prevents reduction in mitochondrial size after myocardial infarction in diabetic hearts [J]. *Physiol Rep*, 2018, 6: e13741.
- [39] 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: 91.
- [40] Lee C C, Chen W T, Chen S Y, *et al*. Dapagliflozin attenuates arrhythmic vulnerabilities by regulating connexin43 expression via the AMPK pathway in post-infarcted rat hearts [J]. *Biochem Pharmacol*, 2021, 192: 114674.
- [41] Wang F Z, Wei W B, Li X, *et al*. The cardioprotective effect of the sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor dapagliflozin in rats with isoproterenol-induced cardiomyopathy [J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13: 10950-10961.
- [42] Lopez M D C A, Lax A, Vicente A H, *et al*. Empagliflozin improves post-infarction cardiac remodeling through GTP enzyme cyclohydrolase 1 and irrespective of diabetes status [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 13553.
- [43] Nguyen M N, Kiriazis H, Gao X M, *et al*. Cardiac fibrosis and arrhythmogenesis [J]. *Compr Physiol*, 2017, 7: 1009-1049.
- [44] 付毓韬, 陈慧宇, 曹真, 等. 起搏成纤维细胞调控心房肌细胞电生理的机制研究 [J]. *中华心律失常学杂志*, 2023, 27(3): 265-269.
- [45] Hu Z, Ju F, Du L, *et al*. Empagliflozin protects the heart against ischemia/reperfusion-induced sudden cardiac death [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2021, 20: 199.
- [46] 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: 15.
- [47] Lee T M, Chang N C, Lin S Z. Dapagliflozin, a selective SGLT2 Inhibitor, attenuated cardiac fibrosis by regulating the macrophage polarization via STAT3 signaling in infarcted rat hearts [J]. *Free Radic Biol Med*, 2017, 104: 298-310.
- [48] 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: 336-359.
- [49] Quagliariello V, De Laurentis M, Rea D, *et al*. The SGLT-2 inhibitor empagliflozin improves myocardial strain, reduces cardiac fibrosis and pro-inflammatory cytokines in non-diabetic mice treated with doxorubicin [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2021, 20: 150.
- [50] Yang Z, Li T, Xian J, *et al*. SGLT2 inhibitor dapagliflozin attenuates cardiac fibrosis and inflammation by reverting the HIF-2 α signaling pathway in arrhythmogenic cardiomyopathy [J]. *FASEB J*, 2022, 36: e22410.
- [51] 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: 107.
- [52] Jhuo S J, Liu I H, Tasi W C, *et al*. Characteristics of ventricular electrophysiological substrates in metabolic mice treated with empagliflozin [J]. *Int J Mol Sci*, 2021,

- 22(11): 6105.
- [53] International Hypoglycaemia Study Group. Hypoglycaemia, cardiovascular disease, and mortality in diabetes: epidemiology, pathogenesis, and management [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2019, 7(5): 385-396.
- [54] Hanefeld M, Ganz X, Nolte C. Hypoglycemia and cardiac arrhythmia in patients with diabetes mellitus type 2 [J]. *Herz*, 2014, 39: 312-319.
- [55] Yılmaz E, Aydın E, Çamcı S, *et al.* Effect of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors on ventricular repolarization markers in heart failure with reduced ejection fraction [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2024, 38(2): 327-333.
- [56] 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.
- [57] Ring A, Brand T, Macha S, *et al.* The sodium glucose cotransporter 2 inhibitor empagliflozin does not prolong QT interval in a thorough QT (TQT) study [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2013, 12: 70.
- [58] Patel K H K, Hwang T, Liebers C S, *et al.* Epicardial adipose tissue as a mediator of cardiac arrhythmias [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2022, 322(2): H129-H144.
- [59] Masson W, Lavallo-Cobo A, Nogueira J P. Effect of SGLT2-inhibitors on epicardial adipose tissue: A meta-analysis [J]. *Cells*, 2021, 10(8): 2150.
- [60] Santos-Gallego C G, Requena-Ibanez J A, 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: 1931-1944.

[责任编辑 解学星]