

钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂对心律失常影响的研究进展

李少杰¹ 苏康康¹ 王震² 谷剑^{1,2,3} 陈淑霞^{1,2,3}

(1. 河北北方学院研究生院, 河北 张家口 075000; 2. 河北医科大学研究生院, 河北 石家庄 050017; 3. 河北省人民医院心血管内科, 河北 石家庄 050051)

【摘要】 2 型糖尿病与心力衰竭通常会相伴发生, 可导致心律失常增加从而使患者预后更差。钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂 (SGLT2i) 作为一种新型降糖药物, 能降低糖尿病合并心力衰竭患者的心血管疾病死亡率和住院率。越来越多的证据表明 SGLT2i 有抗心律失常作用。现就 SGLT2i 对心律失常影响的临床证据以及可能的作用机制进行综述。

【关键词】 2 型糖尿病; 心力衰竭; 心律失常; 钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂

【DOI】 10. 16806/j. cnki. issn. 1004-3934. 2023. 03. 014

Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor on Cardiac Arrhythmias

LI Shaojie¹, SU Kangkang¹, WANG Zhen², GU Jian^{1,2,3}, CHEN Shuxia^{1,2,3}

(1. Graduate School of Hebei North College, Zhangjiakou 075000, Hebei, China; 2. Graduate School of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, Hebei, China; 3. Department of Cardiovascular Medicine, Hebei Provincial People's Hospital, Shijiazhuang 050051, Hebei, China)

【Abstract】 Diabetes mellitus type 2 and heart failure commonly occur together, which can lead to increased arrhythmias resulting in a poorer prognosis for patients. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor (SGLT2i), as a new hypoglycaemic agent, has been shown to improve cardiovascular mortality and hospitalisations in patients with diabetes mellitus combined with heart failure. There is growing evidence that SGLT2i has anti-arrhythmic effects. This paper reviews the clinical evidence and possible mechanisms of SGLT2i on arrhythmias.

【Key words】 Diabetes mellitus type 2; Heart failure; Arrhythmia; Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor

心源性猝死 (sudden cardiac death, SCD) 是 2 型糖尿病 (diabetes mellitus type 2, T2DM) 和心力衰竭 (heart failure, HF) 患者死亡的主要原因^[1-2]。大多数 SCD 的发生与心律失常有关, 特别是室性心律失常 (ventricular arrhythmia, VA)。HF 患者发生 VA 的机制复杂, 心室重塑和电重构是其发病的主要病理生理基础。此外, HF 患者交感神经激活, 钾、钠和钙通道等非选择性阳离子通道的激活和钙载体、连接蛋白表达、参与动作电位的蛋白改变都会引起 VA^[3]。钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂 (sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, SGLT2i) 是近年来新型口服降糖药物, 其通过抑制肾近曲小管对葡萄糖的重吸收, 增加尿糖的排泄从而发挥降糖作用^[4]。SGLT2i 除了降糖作用外, 还具有强大的心血管益处。近年有研究^[5-7]相继证实 SGLT2i 可降低 T2DM 患者心血管原因死亡率和因 HF 再住院率。有研究^[8-9]发现 SGLT2i 也有抗心律失常的作用。SGLT2i 可能通过多种机制发挥其心血管保

护作用, 包括改善心室重塑和心肌纤维化、减轻炎症和氧化应激、抑制交感神经系统兴奋和调节心肌细胞能量代谢^[10]。这些心脏保护机制与 SCD 及 VA 的病理生理机制部分相同, 提示 SGLT2i 可能通过上述机制影响心律失常的发生, 但目前对 SGLT2i 抗心律失常作用知之甚少。现总结 SGLT2i 对心律失常影响的最新临床证据及可能的作用机制, 为心律失常的防治提供新方向。

1 T2DM、HF 与心律失常

T2DM 和 HF 都是心律失常的独立危险因素, 大大增加了心律失常的发生, 特别是增加 VA 的发生。同时二者相互影响, 最终导致患者病情恶化^[11-12]。HF 患者中 VA 患病率随 HF 的恶化程度加重而增加, 左室射血分数降低会使晚期 HF 患者 VA 发生风险增加^[13-14]。有研究^[15]表明 HF 患者前后负荷增加, 心肌纤维化、心肌肥厚和机械牵拉会引起心肌细胞自律性增加, 影响心室复极, 导致折返环形成。同时交感神

基金项目: 河北省重点研发计划项目 (22377783D)

通信作者: 陈淑霞, E-mail: shuxia. chen@126. com

经兴奋会影响细胞膜内外 $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$ 交换, 细胞膜电生理活动改变都会导致 VA。有研究^[16]表明 T2DM 患者会出现心肌细胞功能障碍、心室重塑和电生理改变, 引起心室复极时间延长, 增加 VA 和 SCD 的发生风险。有动物实验^[17]表明 T2DM 易发生 VA 也可能与 T2DM 激活氧化应激和炎症因子水平升高有关。T2DM 作为 HF 患者常见的合并症, 增加了 VA 的易感性^[18]。SGLT2i 同时具有治疗 T2DM 和 HF 的作用, 可改善 T2DM 和 HF 患者的心室重塑和心肌纤维化^[19], 或可成为新型抗心律失常药, 以减少 VA 及 SCD 的发生。

2 SGLT2i 对 VA 影响的临床证据

射血分数降低性心力衰竭 (heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF) 患者中有 40% ~ 45% 发生 SCD^[20]。无论是否合并 T2DM, SGLT2i 均可降低 HF 患者再住院率及 SCD 发生率^[21]。目前临床上常用的 SGLT2i 有达格列净、恩格列净和卡格列净。DAPA-HF 研究^[22]对达格列净在 HFrEF 患者中 VA 和 SCD 发生率的影响进行了亚组分析, 结果表明与安慰剂相比, 达格列净可降低 HFrEF 患者 SCD 发生率 ($HR = 0.79$, 95% CI 0.63 ~ 0.99, $P = 0.037$), 达格列净组较安慰剂组 VA 发生风险更低 ($HR = 0.77$, 95% CI 0.62 ~ 0.97, $P = 0.025$)。一项研究^[23]观察了 T2DM 患者应用达格列净的疗效, 结果发现 19 例患者使用达格列净 2 周后, 出现了早期抗心律失常的疗效。随后在一项荟萃分析中, Sfairopoulos 等^[24]分析了 SGLT2i 对 T2DM 和 HF 患者 VA 及 SCD 发生率的影响, 发现 SGLT2i 并未降低 VA ($RR = 0.84$, 95% CI 0.66 ~ 1.06, $P = 0.14$) 及 SCD ($RR = 0.74$, 95% CI 0.50 ~ 1.08, $P = 0.12$) 的发生率。在另一项荟萃分析中, Fernandes 等^[9]纳入 34 项随机对照试验, 除 1 项试验患者为单纯的 HF 患者外, 其余试验患者均合并 T2DM。在总计 63 166 例患者中, 有 35 883 例患者 (56.8%) 接受 SGLT2i 治疗, 结果显示 SGLT2i 使 T2DM 患者 SCD 事件发生风险降低 28% ($OR = 0.72$, 95% CI 0.54 ~ 0.97, $P = 0.03$), 然而 SGLT2i 组和安慰剂组的 VA 发生率无显著差异。这两项荟萃分析与 DAPA-HF 研究得到了不同的结果, 可能与荟萃分析纳入人群异质性大、纳入 HFrEF 患者较少且缺乏患者植入型心律转复除颤器 (implantable cardioverter defibrillator, ICD) 相关数据有关。此外, 纳入研究的 VA 常被归类为严重不良心血管事件, 没有任何研究对 VA 事件进行单独统计且中位随访时间较短, 从而导致报告偏差。同时, 部分 HF 患者需接受 ICD 或心脏再同步化治疗, 以预防 SCD 及 VA 的发生。由于

ICD 存在与否可能是影响 SGLT2i 抗心律失常的混杂因素, 已有研究^[25]开始观察 SGLT2i 对 T2DM 和 ICD 患者 VA 发生的影响, 其结果将有助于进一步明确在不同患者中的疗效。然而, 目前尚缺乏 SGLT2i 在心律失常患者中的直接证据, 因此未来关于 SGLT2i 对接受 ICD 或心脏再同步化治疗的 HF 患者的 VA 影响仍有待进一步探索。

3 SGLT2i 对 VA 影响可能的作用机制

3.1 改善心室重塑

心室重塑和电重构是 VA 形成的重要病理生理基础。重构心肌的电生理改变导致局部电不均一性, 容易产生折返、触发活动及异常的自律性, 导致 VA 发生^[26]。折返是快速性心律失常最常见的发生机制。产生折返的基本条件是传导异常, 心脏两个或多个部位相互连接形成一个闭合环, 其中一条通道发生单向传导阻滞, 易使折返冲动在环内反复循环, 产生持续而快速的心律失常^[27]。HF 患者发生心肌纤维化会阻滞兴奋传导^[28], 额外的刺激可沿着折返环反复激动心室, 可能产生致命性心律失常。Linhardt 等^[29]研究证实 VA 发生与心室重塑和心肌纤维化有关, 因此逆转心室重塑可能会减少 VA 发生。血管紧张素 II 诱导心室重塑的大鼠模型研究^[30]表明, SGLT2i 通过调节 TGF- β 1/Smad 信号传导可改善血管紧张素 II 诱导的病理性心室重塑。同时, 心室收缩和电活动需要能量供应。Santos-Gallego 等^[31]在对结扎前降支致 HF 猪模型的研究中报道, SGLT2i 可减少心肌对葡萄糖的利用, 增加酮体、游离脂肪酸和支链氨基酸的摄取利用, 从而改变心肌能量代谢方式, 改善左心室重塑。这可能是 SGLT2i 抗心律失常的作用机制之一。

3.2 改善心肌电生理

HF 患者的心肌长期缺血缺氧, 心肌纤维化导致电传导能力下降、心室异常去极化以及 QRS 波群时限延长, 易引起 SCD 和 VA 的发生^[32]。校正的 QT 间期和 QT 离散度能反映心室肌细胞复极的同步性和电稳定性, 二者增加预示易产生多发性折返激动。QT 间期和 QT 离散度的增加是发生恶性 VA 的重要危险因素^[33]。在高脂饲养的代谢综合征 (metabolic syndrome, MS) 小鼠模型的研究^[34]中发现, 与 MS 组相比, 恩格列净治疗组心电图 QT 间期明显缩短 [(50.00 ± 2.62) ms vs (57.06 ± 3.43) ms, $P = 0.011$], 且通过免疫组化法发现恩格列净治疗的 MS 小鼠连接蛋白表达下调, 表明 SGLT2i 可能通过下调连接蛋白起到抗心律失常作用。Özgür Barış 等^[35]在恩格列净对索他洛尔诱导的 QT 间期延长小鼠模型的心

脏保护作用研究中显示,与索他洛尔组相比,恩格列净组治疗 2 h 后 QT 间期 $[(83.7 \pm 6.8) \text{ ms vs } (123.5 \pm 7.7) \text{ ms}, P < 0.001]$ 、T 波持续时间 $[(50.6 \pm 4.9) \text{ ms vs } (65.2 \pm 7.0) \text{ ms}, P = 0.002]$ 和 QT 间期 $[(176.1 \pm 11.6) \text{ ms vs } (231.6 \pm 22.1) \text{ ms}, P < 0.001]$ 均有明显缩短。此外,低血糖是降糖药物常见的且可能危及生命的副作用之一,特别是使用胰岛素和磺脲类药物常会导致恶性心律失常的发生^[36]。其原因在于使用降糖药物后出现低血糖会使 QT 间期延长^[37],从而增加 VA 及 SCD 的发生风险。SGLT2i 不同于其他降糖药物,通常不会引起低血糖,这可能是 SGLT2i 预防 VA 发生的另一机制。目前观察到的 SGLT2i 对 QT 间期的影响多集中于动物实验,后续有必要进行 SGLT2i 对 HF 患者 QT 间期影响的临床研究,同时还需进一步研究证实 SGLT2i 缩短 QT 间期与其较低的低血糖发生率之间的相关性。

3.3 平衡钠钙离子紊乱

心肌细胞内外 $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$ 交换对正常心脏兴奋-收缩耦联、心率调整、心肌细胞信号转导和能量代谢具有重要意义。钠钙离子紊乱会使膜电位改变进而导致心室复极延长及晚后除极等触发活动出现,从而诱发 VA 等恶性心律失常的发生^[38]。当心肌缺血缺氧时会激活 $\text{Na}^+ - \text{H}^+$ 交换体 ($\text{Na}^+ - \text{H}^+$ exchanger, NHE), NHE 驱使 Na^+ 进入心肌细胞以换取 H^+ 流出, Na^+ 进入胞内驱动 Ca^{2+} 通过 $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$ 交换体进入胞浆内,导致胞浆和线粒体 Ca^{2+} 超载,引起线粒体功能障碍,导致 VA 的发生^[39]。同时, Ca^{2+} 超载促进活性氧的产生,导致细胞内 Ca^{2+} /钙调蛋白激酶 II (calmodulin-dependent protein kinase II, CaMK II) 活性增强,从而磷酸化兰尼碱受体 2 等一些 Ca^{2+} 处理蛋白,加速 Ca^{2+} 从肌质网泄漏,破坏 Ca^{2+} 稳态,形成恶性循环^[40]。Ye 等^[41] 研究显示达格列净可增加腺苷酸活化蛋白的活性,降低心肌成纤维细胞中 NHE-1 的 mRNA 表达。此外,恩格列净还可降低 CaMK II 活性以及 CaMK II 依赖的肌质网钙泄漏,从而提高人和 HF 小鼠心肌细胞对 Ca^{2+} 的处理能力和心肌收缩能力^[42]。因此维持细胞内外钠钙离子的正常交换可能会预防心律失常的发生。正常动作电位的 0 期由 Na^+ 的快速内流产生,之后内向和外向离子流基本保持平衡状态,形成动作电位的平台期。平台期的内向离子流中有缓慢而微小的 Na^+ 内流,称为晚期钠电流 (late sodium current, $\text{late-}I_{\text{Na}}$)。正常情况下这种 $\text{late-}I_{\text{Na}}$ 为 0 期峰钠电流的 0.1%,但在病理情况下,这种 $\text{late-}I_{\text{Na}}$ 增强,形成早后除极和晚后除极电位,易诱发心律失常^[43],因此抑制

$\text{late-}I_{\text{Na}}$ 成为抗心律失常的靶点。也有证据表明 SGLT2i 可能通过抑制 $\text{late-}I_{\text{Na}}$ 来发挥抗心律失常作用。Lee 等^[44] 研究发现恩格列净可显著减少链脲佐菌素诱导的糖尿病大鼠模型心肌细胞活性氧含量,抑制 $\text{late-}I_{\text{Na}}$ 和 $\text{Na}^+ - \text{H}^+$ 交换电流。有研究^[45] 发现恩格列净不仅抑制小鼠心肌细胞的 $\text{late-}I_{\text{Na}}$,同时还降低 $\text{late-}I_{\text{Na}}$ 活化剂藜芦醇诱导的自发钙瞬变的发生率,其作用的心脏钠通道靶点与雷诺嗪和利多卡因相同。许多抗心律失常药如雷诺嗪和利多卡因都可作用于 $\text{late-}I_{\text{Na}}$,但这些药物在抑制 $\text{late-}I_{\text{Na}}$ 的同时也作用于其他离子流,产生致心律失常的副作用,因此临床上迫切需开发抑制 $\text{late-}I_{\text{Na}}$ 作用更强且副作用较少的新型药物。SGLT2i 与利多卡因等抗心律失常药有着相同的作用靶点,都能抑制 $\text{late-}I_{\text{Na}}$,这意味着 SGLT2i 在减少心律失常发生方面存在巨大潜力, SGLT2i 有望成为新一代抗心律失常药。但由于目前的临床证据不足,未来有必要进一步研究 SGLT2i 对动作电位其他离子通道的影响,以证实 SGLT2i 在治疗心律失常方面的益处。

3.4 其他可能机制

心外膜脂肪组织能分泌脂肪因子,影响心肌细胞离子通道表达水平,可能会对心律失常产生一定影响。Jhuo 等^[46] 的研究采用细胞膜片钳技术测定 MS 小鼠模型心肌细胞延迟整流钾电流 (delayed rectifier potassium current, I_{k}) 和 L 型钙通道电流 (L-type calcium channel current, I_{CaL}), 结果发现 MS 小鼠脂肪因子抑制 I_{k} , 增强 I_{CaL} 。使用恩格列净治疗后心包脂肪组织产生脂肪因子,可改善 MS 小鼠心肌细胞上述离子失衡,从而降低 VA 的发生风险。此外, Durak 等^[47] 对高碳水化合物诱导的 MS 大鼠模型进行研究,发现达格列净通过减少线粒体活性氧生成,改变大鼠心肌细胞线粒体融合蛋白 1 和 2 以及线粒体分裂蛋白 1 的表达水平,减轻线粒体氧化应激,恢复正常线粒体膜电位,增加大鼠心肌细胞的电压门控性钠电流,从而逆转复极延长。此外,超重和肥胖与心律失常的发生密切相关^[48],因此减重可能是预防心律失常发生的一种手段。SGLT2i 能通过增加尿糖排泄减轻体重^[49]。SGLT2i 在减重的同时可降低心脏的前后负荷,减重与降低心脏负荷二者协同作用可能会改善心肌收缩能力,从而减少心律失常的发生^[50]。上述的可能机制多是 SGLT2i 的间接作用,期待未来有更多关于 SGLT2i 抗心律失常的直接证据出现。

4 总结与展望

SGLT2i 最初只是作为一种新型口服降糖药物,但随着研究的深入,发现其作用机制早已超越降糖作

用。除了可显著降低 HF 患者的再住院率及心血管不良事件的发生风险, SGLT2i 还可减少心律失常的发生, 有望成为一种有前途的抗心律失常药。不同于既往的抗心律失常药只作用于少数几个离子通道靶点来影响心肌自律性, SGLT2i 的抗心律失常作用机制可能更加全面且复杂。它可能通过改善心室重塑、下调 CaMK II 活性、抑制 NHE-1、调节线粒体功能障碍、平衡钠钙离子紊乱、抑制 late- I_{Na} 、分泌脂肪因子、减重、降低低血糖发生风险直接或间接地影响心律失常的发生。未来的研究可从上述机制着手, 进一步探讨其抗心律失常的具体机制。此外, 由于目前尚缺乏 SGLT2i 抗心律失常的直接证据, 因此未来有必要进行 SGLT2i 抗心律失常的大规模临床试验, 并从与抗心律失常药治疗效果比较以及离子通道作用靶点等方面进行更深入的探索。相信随着对 SGLT2i 研究的深入及更多临床试验结果的发布, 将会为临床应用 SGLT2i 治疗心律失常提供合理指导, 进而使更多患者受益。

参考文献

- [1] Zaccardi F, Khan H, Laukkanen JA. Diabetes mellitus and risk of sudden cardiac death: a systematic review and meta-analysis[J]. *Int J Cardiol*, 2014, 177(2): 535-537.
- [2] Saour B, Smith B, Yancy CW. Heart failure and sudden cardiac death[J]. *Card Electrophysiol Clin*, 2017, 9(4): 709-723.
- [3] Zhang D, Tu H, Wadman MC, et al. Substrates and potential therapeutics of ventricular arrhythmias in heart failure [J]. *Eur J Pharmacol*, 2018, 833: 349-356.
- [4] Pancholia AK. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibition for the reduction of cardiovascular events in high-risk patients with diabetes mellitus[J]. *Indian Heart J*, 2018, 70(6): 915-921.
- [5] 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.
- [6] Wanner C, Lachin JM, Inzucchi SE, et al. Empagliflozin and clinical outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus, established cardiovascular disease, and chronic kidney disease[J]. *Circulation*, 2018, 137(2): 119-129.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] 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.
- [10] Lopaschuk GD, Verma S. Mechanisms of cardiovascular benefits of sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors: a state-of-the-art review[J]. *JACC Basic Transl Sci*, 2020, 5(6): 632-644.
- [11] Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD [J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(2): 255-323.
- [12] Santangeli P, Rame JE, Birati EY, et al. Management of ventricular arrhythmias in patients with advanced heart failure[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 69(14): 1842-1860.
- [13] Mene-Afejuku TO, Bamgboje AO, Ogunniyi MO, et al. Ventricular arrhythmias in seniors with heart failure: present dilemmas and therapeutic considerations: a systematic review[J]. *Curr Cardiol Rev*, 2022, 18(2): e181021197279.
- [14] Tan NY, Roger VL, Killian JM, et al. Ventricular arrhythmias among patients with advanced heart failure: a population-based study[J]. *J Am Heart Assoc*, 2022, 11(1): e023377.
- [15] Alvarez CK, Cronin E, Baker WL, et al. Heart failure as a substrate and trigger for ventricular tachycardia [J]. *J Interv Card Electrophysiol*, 2019, 56(3): 229-247.
- [16] Gallego M, Zayas-Arrabal J, Alquiza A, et al. Electrical features of the diabetic myocardium. Arrhythmic and cardiovascular safety considerations in diabetes [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 687256.
- [17] Zayas-Arrabal J, Alquiza A, Tuncay E, et al. Molecular and electrophysiological role of diabetes-associated circulating inflammatory factors in cardiac arrhythmia remodeling in a metabolic-induced model of type 2 diabetic rat [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(13): 6827.
- [18] Tse G, Lai ET, Tse V, et al. Molecular and electrophysiological mechanisms underlying cardiac arrhythmogenesis in diabetes mellitus [J]. *J Diabetes Res*, 2016, 2016: 2848759.
- [19] Zhang N, Wang Y, Tse G, et al. Effect of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on cardiac remodeling: a systematic review and meta-analysis [J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2022, 28(17): 1961-1973.
- [20] Masarone D, Limongelli G, Ammendola E, et al. Risk stratification of sudden cardiac death in patients with heart failure: an update [J]. *J Clin Med*, 2018, 7(11): 436.
- [21] Rao S. Use of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in clinical practice for heart failure prevention and treatment: beyond type 2 diabetes. A narrative review [J]. *Adv Ther*, 2022, 39(2): 845-861.
- [22] 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.
- [23] Ilyas F, Jones L, Tee SL, 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.
- [24] 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.
- [25] 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.
- [26] Husti Z, Varró A, Baczkó I. Arrhythmogenic remodeling in the failing heart [J]. *Cells*, 2021, 10(11): 3203.
- [27] Almameed ST, Ziv O. Ventricular arrhythmias [J]. *Med Clin North Am*, 2019, 103(5): 881-895.
- [28] Frangogiannis NG. Cardiac fibrosis [J]. *Cardiovasc Res*, 2021, 117(6): 1450-1488.
- [29] Linhart M, Doltra A, Acosta J, et al. Ventricular arrhythmia risk is associated with myocardial scar but not with response to cardiac resynchronization therapy [J]. *Europace*, 2020, 22(9): 1391-1400.
- [30] Zhang Y, Lin X, Chu Y, et al. Dapagliflozin: a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, attenuates angiotensin II-induced cardiac fibrotic remodeling by

- regulating TGF β 1/Smad signaling[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2021, 20(1):121.
- [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] Pei J, Li N, Gao Y, et al. The J wave and fragmented QRS complexes in inferior leads associated with sudden cardiac death in patients with chronic heart failure [J]. *Europace*, 2012, 14(8):1180-1187.
- [33] Schurr JW, Grewal PK, Fan R, et al. QT interval measurement in ventricular pacing: implications for assessment of drug effects and pro-arrhythmia risk [J]. *J Electrocardiol*, 2022, 70:13-18.
- [34] Jhuo SJ, Liu IH, Tasi WC, et al. Characteristics of ventricular electrophysiological substrates in metabolic mice treated with empagliflozin [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(11):6105.
- [35] Özgür Barış V, Dinçsoy B, Gedikli E, et al. Empagliflozin significantly attenuates sotalol-induced QTc prolongation in rats [J]. *Kardiol Pol*, 2021, 79(1):53-57.
- [36] Hanefeld M, Ganz X, Nolte C. Hypoglycemia and cardiac arrhythmia in patients with diabetes mellitus type 2 [J]. *Herz*, 2014, 39(3):312-319.
- [37] Manolis AA, Manolis TA, Melita H, et al. Sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors and cardiac arrhythmias [J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2022. DOI: 10.1016/j.tcm.2022.04.003.
- [38] Lin DJ, Lee WS, Chien YC, et al. The link between abnormalities of calcium handling proteins and catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia [J]. *Tzu Chi Med J*, 2021, 33(4):323-331.
- [39] Gazmuri RJ, Radhakrishnan J, Ayoub IM. Sodium-hydrogen exchanger isoform-1 inhibition: a promising pharmacological intervention for resuscitation from cardiac arrest [J]. *Molecules*, 2019, 24(9):1765.
- [40] Mustroph J, Neef S, Maier LS. CaMK II as a target for arrhythmia suppression [J]. *Pharmacol Ther*, 2017, 176:22-31.
- [41] Ye Y, Jia X, Bajaj M, et al. Dapagliflozin attenuates Na⁺/H⁺ exchanger-1 in cardiofibroblasts via AMPK activation [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2018, 32(6):553-558.
- [42] 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.
- [43] Horváth B, Hézsö T, Kiss D, et al. Late sodium current inhibitors as potential antiarrhythmic agents [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11:413.
- [44] 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):1680.
- [45] 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(22):2188-2204.
- [46] Jhuo SJ, Liu IH, Tsai WC, et al. Effects of secretome from fat tissues on ion currents of cardiomyocyte modulated by sodium-glucose transporter 2 inhibitor [J]. *Molecules*, 2020, 25(16):3606.
- [47] 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.
- [48] Ernault AC, Meijborg VMF, Coronel R. Modulation of cardiac arrhythmogenesis by epicardial adipose tissue: JACC state-of-the-art review [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2021, 78(17):1730-1745.
- [49] 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.
- [50] Pham SV, Chilton R. EMPA-REG OUTCOME: the cardiologist's point of view [J]. *Am J Med*, 2017, 130(6S):S57-S62.

收稿日期:2022-08-30