

心磁图仪在冠状动脉微血管疾病中的应用进展

李冰冰¹ 吴建军¹ 杨帆^{1,2} 邢磊¹

(1. 哈尔滨医科大学附属第二医院心血管内科, 黑龙江 哈尔滨 150001; 2. 哈尔滨医科大学附属第二医院心肌缺血重点实验室, 黑龙江 哈尔滨 150001)

【摘要】 随着对心血管疾病认识的不断加深, 冠状动脉微血管疾病 (CMVD) 引起了人们的广泛关注, 并逐步进入大众视野。目前, CMVD 的诊断方法及治疗标准仍存局限性。心磁图仪 (MCG) 作为一种新型、便捷和高效的检查方法逐渐受到重视。现从 CMVD 的起源、诊断标准及 MCG 的检查指标、优势等方面, 对 MCG 在 CMVD 中的应用进展进行综述。

【关键词】 冠状动脉微血管疾病; 心磁图仪; 心血管疾病

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2024.05.003

Application of Magnetocardiography in Coronary Microvascular Diseases

LI Bingbing¹, WU Jianjun¹, YANG Fan^{1,2}, XING Lei¹

(1. Department of Cardiology, The Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang, China; 2. Key Laboratory of Myocardial Ischemia, The Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang, China)

【Abstract】 With the increasing understanding of cardiovascular diseases, coronary microvascular disease (CMVD) has attracted wide attention and gradually entered the public vision. At present, the diagnostic methods and treatment standards of CMVD are still limited. Magnetocardiography (MCG), as a new, convenient and efficient inspection method, has been paid more and more attention. This article reviews the application of MCG in CMVD from the aspects of origin, diagnostic criteria of CMVD, and examination indexes, advantages of MCG.

【Keywords】 Coronary microvascular disease; Magnetocardiography; Cardiovascular disease

冠状动脉微血管疾病 (coronary microvascular disease, CMVD) 病理特征包括血管周围或间质纤维化、毛细血管密度降低、心室肌肉肥厚和腔内微血栓形成等。其机理是触发血管炎症反应和刺激微血栓形成, 最终损害心肌灌注, 引起收缩功能障碍^[1]。尽管尼可地尔等药物可改善微循环功能, 但尚无证据表明这类药物能降低 CMVD 患者心血管疾病的发生率, 部分药物甚至可能增加心力衰竭风险。目前对 CMVD 诊断方面存在缺陷, 如冠状动脉造影仅能显示心外膜冠状动脉, 无法清晰显示出冠状动脉微血管的影像。相比之下心磁图仪 (magnetocardiography, MCG) 因其检测磁场的优势, 可快速识别患者冠状动脉微循环障碍早期的病变, 进而改善患者预后, 提升患者生活质量。现从 CMVD 的起源、诊断标准及 MCG 的检查指标、优势等方面, 对 MCG 在 CMVD 中的应用进展进行综述。

1 CMVD 定义及起源

冠状动脉系统是由近端较大的心外膜冠状动脉 ($>400\ \mu\text{m}$)、前小动脉 ($100\sim400\ \mu\text{m}$)、小动脉

($<100\ \mu\text{m}$) 和冠状毛细血管床 ($<10\ \mu\text{m}$) 构成^[2-3] (图 1)。CMVD 是指在多种致病因素的作用下, 冠状前小动脉和小动脉的结构和/或功能异常所致的劳力性心绞痛或心肌缺血的临床综合征^[4]。

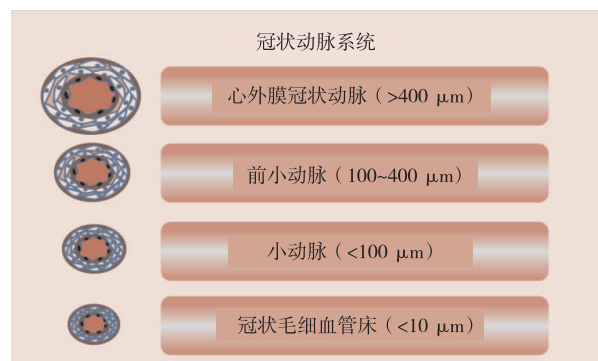


图 1 冠状动脉系统示意图

CMVD 的发现经历漫长的过程。1967 年, Likoff 等^[5]首次发现部分患者虽存在心脏缺血的临床表现, 其冠状动脉造影检查却未见异常。1973 年, Kemp^[6]在胸痛和冠状动脉正常的患者诊断中使用“心脏综合

征 X”一词。1988 年, Cannon 团队^[7]在测算持续心绞痛发作但冠状动脉造影无异常患者的冠状动脉流量和心脏代谢活动时, 提出专业术语“微血管心绞痛”以及“X 综合征”。2013 年欧洲心脏病学会稳定性冠状动脉疾病治疗指南^[8]中正式将此病命名为微血管功能异常。2017 年中国发布了《冠状动脉微血管疾病诊断和治疗的专家共识》^[4], 共识专家组认为“微血管功能异常”一词未能涵盖本病的微血管结构异常, 因此建议命名为 CMVD。

2 CMVD 诊断标准及方式

冠状动脉血管运动障碍国际研究小组在 2015 年提出了诊断 CMVD 的标准: (1) 存在心肌缺血的症状; (2) 通过目前可用的技术评估证实存在心肌缺血的客观记录; (3) 定义为冠状动脉直径减少 50% 和/或血流储备分数 < 0.80 的无阻塞性冠状动脉疾病; (4) 证实冠状动脉血流储备减少和/或可诱导的微血管痉挛^[9]。

研究^[5-10]报道, CMVD 常继发于多种全身性疾病, 包括类风湿性关节炎、心力衰竭、妊娠、化疗后心肌损伤等。阻塞性冠状动脉疾病通常与男性有关, 而微血管疾病常常与女性相关。女性缺血综合征评估 (WISE) 研究发现在患有非梗阻性冠状动脉疾病的女性患者中, 近半数都存在 CMVD, 这与不良心血管事件的发生密切相关^[11]。尽管 CMVD 的发病率如此之高, 针对此方面的研究数量也在逐步增加, 但缺乏对其明确的管理指南及有效的检查方式^[12]。

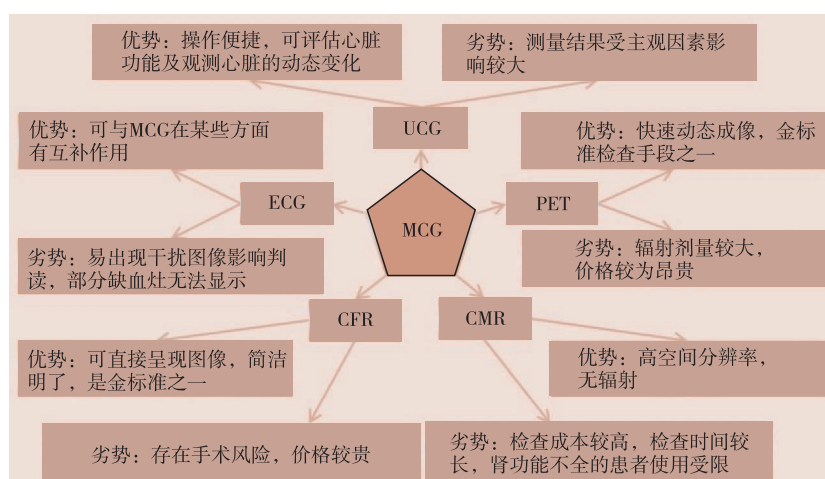
目前诊断 CMVD 的非侵入性检查方式包括: 超声心动图 (ultrasound cardiogram, UCG)、心脏磁共振成像、正电子发射断层扫描 (positron emission computed tomography, PET)、计算机断层扫描等, 其中, PET 是目前诊断 CMVD 的金标准^[12]。侵入性检查方式包括: 测量冠状动脉血流储备 (coronary flow reserve, CFR) 和测量微血管阻力。冠状动脉微血管功能侵入性评估的一个关键属性是能测试内皮依赖性和非依赖性途径, 而非侵入性方法在此类属性方面有所欠缺^[13]。这使得通过无创、快速、无辐射的检查方式确诊 CMVD 成为难题。

3 MCG 的原理

人体各个器官存在微弱的电场, 而心脏跳动时电信号的变化可通过心电图机同步记录并呈现出来, 但其信号可因皮下组织的阻隔受到影响而逐渐衰减。MCG 是一种非侵入性和无风险的技术^[14], 可无创测量人体心脏产生的微弱磁场。因为人体的磁导率是恒定的, 所以对心脏磁场的检测几乎不受心脏周围其他器官 (如脂肪、骨骼和肺) 的影响^[15]。既往研究发现, 对于临床上的可疑冠状动脉疾病患者, 特别是存在 CMVD 的患者, 可经 MCG 检查分析, 得到在不同心动周期时刻因心肌缺血原因所引起的磁场动态改变, 以磁场图和电流密度图的形式呈现。

4 MCG 的优势

在临床中, 心电图等检查方式在 CMVD 的诊断方面各有利弊。与图 2 中的检查方式相比, MCG 在诊断 CMVD 方面也具有诸多优势。



注: ECG, 心电图; CMR, 心脏磁共振成像。

图 2 MCG 与其他检查方法的对比图

4.1 与心电图相比

虽然心脏磁场的测量较为困难, 但 MCG 可获得可靠的心脏磁场信号并进行分析。MCG 不受身体组织或空间距离的影响, 信号不发生衰减, 具有较好的敏感度和特异度。因此 MCG 不会出现类似于心电图在

应用过程中因活动或接触不良而出现的干扰图像^[16]。除此之外, MCG 检测还具有以下特点: (1) MCG 的传感器探头不接触人体皮肤, 远离电源, 显示的图像基线几乎可被确定为非相对基线; (2) 对于一些特殊情况的电流, 如环形电流或大小相等、方向相反的电流,

由于偏移的影响没有显示电位差,但磁场可出现明显变化,MCG 可清晰地显示出异常图像;(3)由于人体组织中的磁导率与真空中的大致相同,因此 MCG 传感器与心脏电流之间的误差可忽略不计;(4)相较于二维的心电图,MCG 特有的磁场矢量可在三维的同一区域中同时记录;(5)MCG 通过记录胸壁方向的磁场,可准确地检测胸壁的切向电流^[17]。

4.2 与 PET 相比

PET 作为目前诊断 CMVD 的非侵入性检查的金标准^[18],它是基于使用同位素发射正电子标记的示踪剂,具有高灵敏度和时间分辨率,可对示踪剂动力学进行快速动态成像^[19-20]。但其弊端在于需向患者静脉注射相当剂量的造影剂,并接受成倍的辐射剂量才能得到理想的检查结果^[21],而 MCG 的工作原理则使患者免受这一弊端的伤害。另外,大多医疗机构的 PET 检查费用为 8 000 ~ 10 000 元人民币,高昂的费用限制了这一检查在临床上的应用。

4.3 与 UCG 相比

UCG 可观察到心脏的动态变化,评估心脏功能,其中经胸多普勒超声心动图能直接可靠地显示冠状动脉的血流。在无阻塞性冠状动脉疾病的情况下,经胸多普勒超声心动图衍生的冠状动脉血流速度储备的数值偏低被认为是 CMVD 的标志^[22]。但最终测量结果受操作者水平及经验的主观影响较大,不同操作者最终得到的测量结果可能会出现较大的测量误差,除此因素外,角度误差也可产生不同的测量结果,导致最终评估出现偏差,影响临床医生对疾病的诊断及治疗^[23]。而 MCG 是通过计算机收集、分析数据并绘制图像,最大程度上避免人为测量引起的误差。Selbig 等^[24]通过研究发现 MCG 可明显区分冠状动脉疾病患者与健康对照者,诊断灵敏度和特异度分别为 93.2% 和 80.7%。较高的诊断灵敏度和特异度使得 MCG 在诊断冠状动脉疾病方面具有较大的临床意义。

4.4 与 CFR 相比

CFR 是指冠状动脉接近最大程度扩张时的血流量或心肌血流量与静息状态下相应指标的比值,心肌负荷状态下冠状动脉系统血流量越大相应 CFR 值越大^[25]。CFR 是反映整个冠状动脉系统的综合指标,也是评价冠状动脉微血管功能良好的影像学指标^[26]。在无阻塞性心外膜疾病的情况下,CFR 可作为 CMVD 的标志物。当 CFR > 2.5 时通常认为是正常的,而当 CFR < 2.0 时则认为是异常的,提示冠状动脉微血管功能受损^[13]。CFR 虽可获得直观清晰、简洁明了的图像,但并非所有患者都适用于有创性检查,而 MCG 作为非侵入性检查,使患者避开了手术过程中要面对的

诸多风险^[6-16]。

4.5 与心脏磁共振相比

心脏磁共振延迟强化 (late gadolinium enhanced, LGE) 通过静脉注射造影剂钆,观察不同序列的图像变化判断冠状动脉微循环的改变。灌注良好的心肌弛豫时间较短,信号强度较高,图像相对明亮,而灌注不足的部位则表现为信号强度较低的区域^[19]。在非阻塞性冠状动脉疾病的前提下,这些数据可能与冠状动脉微循环受损有关。LGE 的优势在于其高空间分辨率、无辐射等,但其检查成本相对较高,检查时间较长,且由于造影剂经肾脏代谢,对于肾功能不全的患者而言此项检查明显受限^[19]。

5 MCG 可供参考的临床指标

CMVD 与不良心血管事件的发生密切相关^[27]。早期识别心肌缺血对于改善 CMVD 患者的生活质量及预后具有十分重要的意义^[28-31]。而 MCG 的高灵敏度和非侵入性、非接触式程序使其成为早期识别心肌缺血的有利检查方式^[32],此优势对于 CMVD 的诊断提供了极大的帮助。Quesada 等^[33]以金标准 CFR < 2.0 为参考,研究 MCG 诊断非阻塞性冠状动脉疾病。结果显示 MCG 检测 CMVD 的平均准确度为 94.8%,灵敏度为 100%,特异度为 93.3%。Park 等^[34]对 MCG 的研究中发现,当以下四个参数中任何一项发生均提示存在心肌缺血情况:主矢量的方向介于 -20 ~ +110°;在 T 波最大值的 1/3 (Tmax/3) 和 T 波最大值 (Tmax) 之间 30 ms 的时间间隔内,主矢量的角度变化 > 45°;在 Tmax/3 和 Tmax 之间 30 ms 的时间间隔内,正负极之间的距离变化 > 20 mm;在 Tmax/3 和 Tmax 之间 30 ms 的时间间隔内,正负极场强之比的变化 > 0.3。以上参考指标为将来 MCG 诊断 CMVD 的进一步临床研究提供了极大的帮助。Chen 等^[35]在对 MCG 与心肌缺血变化相关的几项参数研究中发现,运动后测量的复极稳定间隔 (repolarization stabilization interval, RSI) 最为可靠,运动后 RSI 的 ROC 曲线下面积为 0.99。RSI 是从 Q 波开始到稳定时间测量的,Q 波的发作标志着心室电活动的开始。RSI 时间的长短与患者心肌缺血情况呈正相关。患者组的运动后 RSI 值比健康对照组更长,且患者组的运动性改变大于健康对照组。Hänninen 等^[36]通过临床对照试验发现,MCG 的各种 ST 段和 T 波参数均可检测出心肌缺血,其中 MCG 的 ST 段振幅改变在显示心肌缺血情况方面最为显著,表现为腹部测量区域的 ST 段明显压低,同时左胸骨旁区域对应的 ST 段抬高。

6 MCG 在其他方面的应用

根据 Heidecker^[37]的最新研究成果显示,MCG 可

应用于炎症性心肌病的诊断筛查,诊断特异度较高(95%),但其敏感度较低(59%)。在炎症性心肌病免疫治疗中,MCG 最早在第 7 天即可检测到治疗反应,而 UCG 检测到治疗反应则在免疫治疗 1 个月后。心磁图矢量从基线的 0.10 下降到 0.07(3 d 内, $P=0.010$)和 0.03(30 d 内, $P<0.001$),在第 30 天后左室射血分数由基线时的 42.2% 提高到 53.8% ($P<0.001$)。由此可看出,与 UCG 相比,MCG 在早期治疗及监测方面存在显著优势^[38]。近些年来,部分研究者通过临床研究发现,相较于运动心电图,MCG 运动试验对于中度至高度风险的冠状动脉疾病患者的检测有着更好的诊断准确性^[39]。除此之外,Kurashima 等^[40]的研究也明确指出,MCG 有望成为缺血性心脏病早期诊断和室性心律失常引发猝死风险管理的重要工具。Chaikovsky 等^[41]进行的多中心试验结果也显示,MCG 在诊断轻度和重度慢性冠心病患者方面具有潜在的临床价值。

7 总结

研究报道^[3],接受冠状动脉造影的患者中 CMVD 比例接近 40%,可见 CMVD 是制约心血管疾病患者临床预后的重要因素。虽然心血管医师对 CMVD 的重视度已逐步提高,但因为缺少便捷敏感的诊断方式及有效的治疗方式,CMVD 患者难以得到规范化的治疗。MCG 结合侵入性和非侵入性检查的优点,因其操作方便、无辐射、无需注射造影剂,且价格相较于测量 CFR 及 PET 等,易被大众所接受。但 MCG 尚有许多检测项目有待开发,相信未来 MCG 在 CMVD 的临床诊断及治疗方面一定可起到举足轻重的作用。

参考文献

- [1] Ma P, Liu J, Hu Y, et al. Stress CMR T1-mapping technique for assessment of coronary microvascular dysfunction in a rabbit model of type II diabetes mellitus; validation against histopathologic changes [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2023, 9:1066332.
- [2] Zhao F, Satyanarayana G, Zhang Z, et al. Endothelial autophagy in coronary microvascular dysfunction and cardiovascular disease [J]. *Cells*, 2022, 11(13):2081.
- [3] Taqueti VR, di Carli MF. Coronary microvascular disease pathogenic mechanisms and therapeutic options; JACC state-of-the-art review [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 72(21):2625-2641.
- [4] 张运,陈韵岱,傅向华,等. 冠状动脉微血管疾病诊断和治疗的专家共识 [J]. *中国循环杂志*, 2017, 32(5):421-430.
- [5] Likoff W, Segal BL, Kasparian H. Paradox of normal selective coronary arteriograms in patients considered to have unmistakable coronary heart disease [J]. *N Engl J Med*, 1967, 276(19):1063-1066.
- [6] Kemp HG. Left ventricular function in patients with the anginal syndrome and normal coronary arteriograms [J]. *Am J Cardiol*, 1973, 32(3):375-376.
- [7] Cannon RO, Epstein SE. "Microvascular angina" as a cause of chest pain with angiographically normal coronary arteries [J]. *Am J Cardiol*, 1988, 61(15):1339-1343.
- [8] Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease; the task force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology [J]. *Eur Heart J*, 2013, 34(38):2949-3003.
- [9] Ong P, Camici PG, Beltrame JF, et al. International standardization of diagnostic criteria for microvascular angina [J]. *Int J Cardiol*, 2018, 250:16-20.
- [10] Parvand M, Rayner-Hartley E, Sedlak T. Recent developments in sex-related differences in presentation, prognosis, and management of coronary artery disease [J]. *Can J Cardiol*, 2018, 34(4):390-399.
- [11] Chung JH, Lee KE, Lee JM, et al. Effect of sex difference of coronary microvascular dysfunction on long-term outcomes in deferred lesions [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2020, 13(14):1669-1679.
- [12] Thakker RA, Rodriguez Lozano J, Rodriguez Lozano P, et al. Coronary microvascular disease [J]. *Cardiol Ther*, 2022, 11(1):23-31.
- [13] Bradley C, Berry C. Definition and epidemiology of coronary microvascular disease [J]. *J Nucl Cardiol*, 2022, 29(4):1763-1775.
- [14] Fenici R, Brisinda D, Meloni AM. Clinical application of magnetocardiography [J]. *Expert Rev Mol Diagn*, 2005, 5(3):291-313.
- [15] Aita S, Ogata K, Yoshida K, et al. Noninvasive mapping of premature ventricular contractions by merging magnetocardiography and computed tomography [J]. *JACC Clin Electrophysiol*, 2019, 5(10):1144-1157.
- [16] Huang X, Hua N, Tang F, et al. Effectiveness of magnetocardiography to identify patients in need of coronary artery revascularization; a cross-sectional study [J]. *Cardiovasc Diagn Ther*, 2020, 10(4):831-840.
- [17] Wang Y, Zhou L. Innovative analysis and application on magnetograms signal [C]//*Journal of Physics: Conference Series*. Bristol: Institute of Physics Publishing, 2022, 2174:012087.
- [18] del Buono MG, Montone RA, Camilli M, et al. Coronary microvascular dysfunction across the spectrum of cardiovascular diseases; JACC state-of-the-art review [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2021, 78(13):1352-1371.
- [19] Tonet E, Pompei G, Faragasso E, et al. Coronary microvascular dysfunction: PET, CMR and CT assessment [J]. *J Clin Med*, 2021, 10(9):1848.
- [20] Feher A, Sinusas AJ. Quantitative assessment of coronary microvascular function: dynamic single-photon emission computed tomography, positron emission tomography, ultrasound, computed tomography, and magnetic resonance imaging [J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2017, 10(8):e006427.
- [21] Schindler TH, Schelbert HR, Quercioli A, et al. Cardiac PET imaging for the detection and monitoring of coronary artery disease and microvascular health [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2010, 3(6):623-640.
- [22] Schroder J, Prescott E. Doppler echocardiography assessment of coronary microvascular function in patients with angina and no obstructive coronary artery disease [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8:723542.
- [23] Storaas C, Aberg P, Lind B, et al. Effect of angular error on tissue Doppler velocities and strain [J]. *Echocardiography*, 2003, 20(7):581-587.
- [24] Selbig D, Primin M, Capelyuk A, et al. Early diagnosis of single coronary vessel disease [C]//*Biomag 2000: Proceedings of the 12th International Conference on Biomagnetism*. Espoo: Helsinki University of Technology, 2001:517-520.
- [25] Hwang D, Park SH, Koo BK. Ischemia with nonobstructive coronary artery disease: concept, assessment, and management [J]. *JACC Asia*, 2023, 3(2):169-184.
- [26] 杨勇江, 靳春荣. 冠状动脉血流储备临床应用进展 [J]. *医学研究杂志*, 2022, 51(6):184-186, 172.
- [27] Gdowski MA, Murthy VL, Doering M, et al. Association of isolated coronary microvascular dysfunction with mortality and major adverse cardiac events; a systematic review and meta-analysis of aggregate data [J]. *J Am Heart Assoc*, 2020, 9(9):e014954.
- [28] Sicari R, Rigo F, Cortigiani L, et al. Additive prognostic value of coronary flow

- reserve in patients with chest pain syndrome and normal or near-normal coronary arteries[J]. *Am J Cardiol*, 2008, 103(5):626-631.
- [29] Pepine CJ, Anderson RD, Sharaf BL, et al. Coronary microvascular reactivity to adenosine predicts adverse outcome in women evaluated for suspected ischemia results from the National Heart, Lung and Blood Institute WISE (Women's Ischemia Syndrome Evaluation) study[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 55(25):2825-2832.
- [30] Murthy VL, Naya M, Taqueti VR, et al. Effects of sex on coronary microvascular dysfunction and cardiac outcomes[J]. *Circulation*, 2014, 129(24):2518-2527.
- [31] Ahmed B, Creager MA. Alternative causes of myocardial ischemia in women; an update on spontaneous coronary artery dissection, vasospastic angina and coronary microvascular dysfunction[J]. *Vasc Med*, 2017, 22(2):146-160.
- [32] Her AY, Dischl D, Kim YH, et al. Magnetocardiography for the detection of myocardial ischemia[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2023, 10:1242215.
- [33] Quesada O, Pico M, Palmer C, et al. Magnetocardiography as a noninvasive diagnostic strategy for suspected coronary microvascular dysfunction[J]. *Eur Heart J*, 2022, 43(suppl_2):ehac544. 1188.
- [34] Park JW, Jung F. Qualitative and quantitative description of myocardial ischemia by means of magnetocardiography[J]. *Biomed Tech (Berl)*, 2004, 49(10):267-273.
- [35] Chen J, Thomson PD, Nolan V, et al. Age and sex dependent variations in the normal magnetocardiogram compared with changes associated with ischemia[J]. *Ann Biomed Eng*, 2004, 32(8):1088-1099.
- [36] Hänninen H, Takala P, Korhonen P, et al. Features of ST segment and T-wave in exercise-induced myocardial ischemia evaluated with multichannel magnetocardiography[J]. *Ann Med*, 2002, 34(2):120-129.
- [37] Heidecker B. Rediscovery of magnetocardiography for diagnostic screening and monitoring of treatment response in cardiology[J]. *Eur Heart J*, 2023, 44(24):2140-2142.
- [38] Brala D, Thevathasan T, Grahl S, et al. Application of magnetocardiography to screen for inflammatory cardiomyopathy and monitor treatment response[J]. *J Am Heart Assoc*, 2023, 12(4):e027619.
- [39] Shin ES, Chung JH, Park SG, et al. Comparison of exercise electrocardiography and magnetocardiography for detection of coronary artery disease using ST-segment fluctuation score[J]. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2019, 73(2):283-291.
- [40] Kurashima K, Kataoka M, Nakano T, et al. Development of magnetocardiograph without magnetically shielded room using high-detectivity TMR sensors[J]. *Sensors (Basel)*, 2023, 23(2):646.
- [41] Chaikovskiy I, Li T, Zhang W, et al. Value of magnetocardiography in chronic coronary disease detection: results of multicenter trial[J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(suppl_1):ehab724. 1171.

收稿日期:2023-07-10

(上接第 391 页)

- [12] Yurista SR, Silljé H, van Goor H, et al. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibition with empagliflozin on renal structure and function in non-diabetic rats with left ventricular dysfunction after myocardial infarction[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2020, 34(3):311-321.
- [13] Hallow KM, Helmlinger G, Greasley PJ, et al. Why do SGLT2 inhibitors reduce heart failure hospitalization? A differential volume regulation hypothesis[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2018, 20(3):479-487.
- [14] Hou YC, Zheng CM, Yen TH, et al. Molecular mechanisms of SGLT2 inhibitor on cardiorenal protection[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(21):7833.
- [15] 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.
- [16] Mancia G, Rea F, Ludergnani M, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system blockers and the risk of Covid-19[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(25):2431-2440.
- [17] Salvatore T, Galiero R, Caturano A, et al. An overview of the cardiorenal protective mechanisms of SGLT2 inhibitors[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(7):3651.
- [18] Theofilis P, Sagris M, Oikonomou E, et al. The impact of SGLT2 inhibitors on inflammation: a systematic review and meta-analysis of studies in rodents[J]. *Int Immunopharmacol*, 2022, 111:109080.
- [19] Virzi GM, Clementi A, de Cal M, et al. Oxidative stress: dual pathway induction in cardiorenal syndrome type 1 pathogenesis[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2015, 2015:391790.
- [20] Balogh DB, Wagner LJ, Fekete A. An overview of the cardioprotective effects of novel antidiabetic classes: focus on inflammation, oxidative stress, and fibrosis[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(9):7789.
- [21] El-Shafey M, El-Agawy M, Eldosoky M, et al. Role of dapagliflozin and liraglutide on diabetes-induced cardiomyopathy in rats: implication of oxidative stress, inflammation, and apoptosis[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13:862394.
- [22] Winiarska A, Knysak M, Nabrdalik K, et al. Inflammation and oxidative stress in diabetic kidney disease: the targets for SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(19):10822.
- [23] Pignatelli P, Baratta F, Buzzetti R, et al. The sodium-glucose co-transporter-2 (SGLT2) inhibitors reduce platelet activation and thrombus formation by lowering NOX2-related oxidative stress: a pilot study[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2022, 11(10):1878.
- [24] Packer M. Mechanisms leading to differential hypoxia-inducible factor signaling in the diabetic kidney: modulation by SGLT2 inhibitors and hypoxia mimetics[J]. *Am J Kidney Dis*, 2021, 77(2):280-286.
- [25] Stefánsson BV, Heerspink H, Wheeler DC, et al. Correction of anemia by dapagliflozin in patients with type 2 diabetes[J]. *J Diabetes Complications*, 2020, 34(12):107729.
- [26] Sano M, Goto S. Possible mechanism of hematocrit elevation by sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and associated beneficial renal and cardiovascular effects[J]. *Circulation*, 2019, 139(17):1985-1987.

收稿日期:2023-08-29