

· 综述 ·

降脂药物与认知功能下降的研究进展

李开炜 彭汶婷 祝烨

(四川大学华西医院心脏内科, 四川 成都 610041)

【摘要】降脂治疗的心血管获益得到了大量实验证实,但其引起的低密度脂蛋白胆固醇水平的下降是否会引起认知功能的下降也逐渐引起人们的担忧。随着降胆固醇新药的不断上市,低密度脂蛋白胆固醇可达到的下限越来越低。现对以降胆固醇为主的降脂药物他汀类药物、胆固醇吸收抑制剂和前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 抑制剂对认知功能影响的研究现状进行综述。

【关键词】降脂药物;低密度脂蛋白胆固醇;认知功能

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2024.03.007

Lipid-Lowering Drugs and Cognitive Function Decline

LI Kaiwei, PENG Wenting, ZHU Ye

(Department of Cardiology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan, China)

【Abstract】The cardiovascular benefits of lipid-lowering therapy have been confirmed by a large number of experiments, but whether the decrease of low-density lipoprotein cholesterol will lead to the decline of cognitive function is also gradually causing concern. As new cholesterol-lowering drugs continue to hit the market, the limit that low-density lipoprotein cholesterol can reach is getting lower and lower. This article reviews the current research status on the effects of lipid-lowering drugs such as statins, cholesterol absorption inhibitors, and proprotein convertase subtilisin/kexin 9 inhibitors on cognitive function.

【Keywords】Lipid-lowering drugs; Low-density lipoprotein cholesterol; Cognitive function

冠心病已成为全球危害人类健康的主要疾病之一,降脂治疗是预防和治疗冠心病的核心措施。低密度脂蛋白胆固醇 (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 是目前降脂治疗的主要目标,而过低水平的 LDL-C 是否安全也逐渐成为人们关注的焦点。20 年前就有病例报道患者新发的认知功能障碍可能与他汀类药物的使用相关,有研究也发现他汀类药物可能导致认知功能下降,但也有研究认为他汀类药物与认知功能的下降无相关性。经过多年的研究,人们对此仍无最终定论。随着新型降脂药物前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9) 抑制剂的问世,LDL-C 可降到更低的水平,2019 年欧洲心脏病学会/欧洲动脉粥样硬化学会发布血脂管理指南^[1],建议心血管风险极高危人群将 LDL-C 控制在 1.4 mmol/L 以下,而 2018 年美国心脏协会/美国心脏病学会发布的血脂管理指南^[2]更是提出了 LDL-C 越低越好的降脂理念。随着 LDL-C 可降低的水平不断被刷新,人们越来越担心过低的 LDL-C 是否与神经认知功能的损害相关。越来越多相关的研究也逐渐开展,仍未得出一个肯定的结果。现对降

脂药物与认知功能相关的研究进行总结。

1 降脂药物简介

目前市面上以降胆固醇为主的降脂药物主要有 3 类:他汀类药物、胆固醇吸收抑制剂和 PCSK9 抑制剂。

1.1 他汀类药物

他汀类药物本质上是一种 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A (3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A, HMG-CoA) 还原酶抑制剂。这种酶是胆固醇合成过程中的一种限速酶,他汀类药物通过抑制 HMG-CoA 还原酶来抑制胆固醇的合成,使肝细胞内的胆固醇含量降低,由此导致肝细胞膜上 LDL-C 受体表达增加,促进循环中 LDL-C 从血液中清除^[3]。4S 研究^[4]就指出了辛伐他汀可使 LDL-C 水平降低约 35%,同时能降低全因死亡和主要冠状动脉事件的发生率。

1.2 胆固醇吸收抑制剂

此类药的靶点为甾醇载体 NPC1L1, NPC1L1 在肠道胆固醇吸收中起重要作用,胆固醇吸收抑制剂通过阻断这一过程,抑制小肠对胆固醇的吸收,从而减少肝脏胆固醇的储量,增加血液中胆固醇的清除^[5]。目

前上市的胆固醇吸收抑制剂包括依折麦布和海博麦布。IMPROVE-IT 研究^[6]指出在使用他汀类药物的基础上,依折麦布可使 LDL-C 水平进一步下降 24%,且能改善预后。

1.3 PCSK9 抑制剂

PCSK9 是一种蛋白水解酶,它可与肝细胞膜表面的 LDL-C 受体结合形成复合体,被溶酶体清除,使得 LDL-C 受体数量减少,影响血液中 LDL-C 的清除,PCSK9 抑制剂可结合游离的 PCSK9,防止 PCSK9 附着在低密度脂蛋白受体上,因此可促进血液中 LDL-C 被肝脏清除^[7]。目前上市的 PCSK9 抑制剂主要有阿利西尤单抗、依洛尤单抗和英克司兰。ODYSSEY OUTCOMES 和 FOURIER 研究^[8-9]分别证明了阿利西尤单抗和依洛尤单抗在他汀类药物基础上可将 LDL-C 水平再降低约 60%,且能减少心血管事件的发生。

2 降脂药物与认知功能关系的循证医学证据

在 21 世纪初就有病例报告^[10-11]他汀类药物可能会导致记忆障碍等认知功能障碍。不同种类的他汀类药物如辛伐他汀、阿托伐他汀和瑞舒伐他汀等均有服用后出现认知功能障碍的报道,且停药后症状消失,部分患者再次用药后症状可再次出现。有一项研究^[12]调查了 171 例自我报告出现与他汀类药物相关的认知功能障碍的患者,使用诺氏药物不良反应评估量表发现,75% 患者的认知功能障碍可能或肯定与他汀类药物相关,在 143 例停用了他汀类药物的患者中,有 128 例患者认知障碍有所改善;其中 29 例患者再次使用他汀类药物后又有 19 例患者再次出现认知功能障碍。在随机对照试验中,也发现了不同种类的他汀类药物都可能导致患者出现认知功能下降。Muldoon 等^[13]进行了洛伐他汀与认知功能关系的随机对照试验,通过神经心理测试评估受试者的注意力、精神运动速度、思维灵活性和记忆力,结果发现,洛伐他汀组在注意力和精神运动速度的测试中表现略有下降。Muldoon 等^[14]进行了辛伐他汀与认知功能关系的随机对照试验,通过一组神经心理测试评估受试者的认知功能,同样发现,辛伐他汀组的受试者在某些神经精神的测试中略逊于安慰剂组,虽然这两项试验结果都有统计学差异,但研究结果中他汀类药物对神经认知功能的影响很微弱。一项研究^[15]利用神经精神测试和大脑功能磁共振成像来评估 80 mg/d 阿托伐他汀使用 6 个月是否可影响神经认知功能。该研究发现,阿托伐他汀使大脑的激活模式产生了一过性改变,但总体来说,阿托伐他汀并未使神经精神测试的结果发生改变。同样,有大量的证据表明,他汀类药物不会引起认知功能的下降。一项关于老年人使用他汀类药

物与记忆、认知和脑容量的前瞻性队列研究^[16],通过认知测试评估受试者的整体认知功能,包括记忆及信息处理速度、语言功能、视觉空间能力和执行能力,以及通过磁共振成像评估脑容量,未发现他汀类药物在神经认知方面的负面影响,而在亚组分析中,普伐他汀、辛伐他汀和阿托伐他汀均未发现与神经认知障碍相关。PROSPER 研究^[17]是一项评估普伐他汀 40 mg/d 对老年人群心血管获益的安慰剂随机对照试验,同时研究通过多种测试评估受试者的认知功能,在平均随访 42 个月,两组认知功能的变化并无统计学差异。他汀类药物与神经认知功能障碍的荟萃分析^[18-19]中,也未发现他汀类药物对认知功能有不利影响。

对于胆固醇吸收抑制剂,并无太多的证据表明其能导致认知功能障碍。IMPROVE-IT 研究^[6]的安全性分析中,并未报告依折麦布会增加认知功能受损的风险^[6]。海博麦布的 III 期研究中,安全性分析也未报告海博麦布可导致神经认知障碍^[20-21]。

PCSK9 抑制剂能更大幅度地降低 LDL-C 水平,在其问世之后,是否有认知障碍的副作用也成为人们关注的话题。有关阿利西尤单抗的一项临床研究提示其可能与神经认知障碍相关。ODYSSEY LONG TERM 研究^[22]是一项通过长期随访来评估阿利西尤单抗有效性和安全性的随机对照试验,受试者在使用最大耐受剂量他汀类药物的基础上使用阿利西尤单抗 150 mg (每 2 周 1 次)或安慰剂对照,随访时间为 78 周,基线期两组平均 LDL-C 均为 3.2 mmol/L,在 24 周后,试验组 LDL-C 较对照组明显下降(-61.0% vs 0.8%),而在安全性分析中,试验组报告的神经认知障碍的比例也较对照组高(1.2% vs 0.5%),但其差异并无统计学意义($P=0.17$)。而一项关于依洛尤单抗的临床研究也提示其可能导致神经认知事件的发生,OSLER 研究^[23]是两项在既往研究的基础上开放标签进行的扩展研究,通过长期随访来评估依洛尤单抗有效性和安全性的随机对照试验,两项研究的数据被合并在一起,受试者在标准治疗的基础上加用依洛尤单抗或仅有标准治疗,中位随访时间为 11.1 个月,基线期两组平均 LDL-C 均为 3.1 mmol/L,在 12 周后,与对照组相比,试验组 LDL-C 水平下降了 61%,最终,试验组神经认知事件的发生率较对照组高(0.9% vs 0.3%),差异具有统计学意义,但发生率都非常低。然而,有更多的试验表明 PCSK9 抑制剂不会引起认知功能障碍。在阿利西尤单抗的临床研究中,针对不同的研究人群进行实验,未发现阿利西尤单抗与神经认知障碍相关。ODYSSEY HoFH 研究^[24]是一项评估阿利西尤单抗对成人纯合子家族性高胆固醇血症患者降脂疗效

的随机对照试验,所有受试者均未报告神经认知事件。ODYSSEY KT 研究^[25]是以韩国和中国台湾人群为研究对象,评估阿利西尤单抗有效性和安全性的研究,研究未发现阿利西尤单抗可造成认知功能下降。ODYSSEY EAST 研究^[26]是以中国、印度和泰国受试者为对象,评估在他汀类药物最大耐受剂量下,与依折麦布相比,阿利西尤单抗降脂效果和安全性的随机对照试验,试验组使用阿利西尤单抗,对照组使用依折麦布,最终两组分别有 406 例和 206 例受试者纳入安全性分析,试验组中有 1 例受试者报告了神经认知障碍。同样,有大量关于依洛尤单抗的研究也认为其不会引起认知功能障碍。EBBINGHAUS 研究^[27]是一项通过剑桥自动化成套神经心理测试评估依洛尤单抗对认知功能影响的随机对照试验,其研究对象为参与 FOURIER 研究的受试者,主要终点是执行功能的空间工作记忆策略指数的分数,次要终点是工作记忆、情景记忆和精神运动速度的分数,平均随访时间为 19.4 个月,结果发现主要终点和次要终点均无统计学差异。一项研究^[28]描述了整个 FOURIER 研究中患者的认知情况,通过在最后一次随访时让患者完成 1 项日常认知量表关于记忆和执行领域的部分,研究者比较了试验结束时与开始时水平的差异,该研究中位随访时间为 2.2 年,研究发现依洛尤单抗组认知功能变化情况与安慰剂组相似,同时极低水平 LDL-C 的患者与较高水平 LDL-C 的患者在认知功能方面也无明显差异。FOURIER-OLE 研究^[29]是通过延长随访时间来评估依洛尤单抗是否能降低心血管事件的风险,尤其是评估是否能降低心血管死亡风险,完成 FOURIER 研究后,所有受试者均接受依洛尤单抗治疗,两项研究联合的中位随访时间为 7.1 年,结果发现,FOURIER-OLE 研究中神经认知事件随着随访时间的延长并未增加。由此可见,不论是对 FOURIER 研究对象的认知功能进行详细评估还是将 FOURIER 研究延长,均未发现依洛尤单抗与认知功能障碍相关。同样,近期上市的英克司兰 III 期试验^[30]均未发现其能导致明显的认知功能障碍。

有证据表明,先天处于低水平 LDL-C 的人群并未出现认知功能的下降。因 PCSK9 水平的降低可促进血液中 LDL-C 被肝脏清除,PCSK9 基因功能缺失型突变的人群血液中的 LDL-C 就一直处于低水平状态。一项队列研究^[31]比较了 PCSK9 基因功能缺失型突变黑人人群与正常黑人人群的认知功能水平,两组人群在认知功能测试结果上并无差异。另一项队列研究^[32]使用了英国生物银行的数据,研究使用了 3 项神经认知功能测试结果和脑磁共振数据,未发现携带

PCSK9 功能缺失型突变基因的人群有认知功能的改变。而一项病例对照研究^[33]比较了阿尔兹海默症人群和正常人群携带 PCSK9 功能缺失型突变基因的情况,发现二者之间并无统计学差异,即 PCSK9 基因功能缺失型突变对阿尔兹海默症的患病影响是中性的。

值得注意的是,上述研究对认知功能下降的评估方法并不相同。一部分研究通过各组报告的事件数来判断组间受试者认知功能是否有差异,这些研究参考监管活动医学词典,将神经认知事件定义为谵妄状态(包括混浊状态)、认知和注意力障碍、痴呆症和健忘症、思维和感知障碍、精神障碍。而通过事件报告作为结局判断依据具有一定的主观性,可能存在漏诊或误诊的情况。另一部分研究采用了认知功能相关的测试工具评估,但不同研究所使用的测试工具有所差异,且每个测试工具的内容和侧重点也有不同。这些也可能是不同研究出现矛盾结果的原因。

3 降脂药物导致认知障碍可能的机制

一方面降脂药物导致认知障碍可能与其使 LDL-C 水平下降有关。脂质对细胞膜的完整性起着至关重要的作用,因而 LDL-C 水平的下降可能会影响神经元的结构和功能^[34]。同时 LDL-C 水平下降可能会影响神经递质的合成,细胞膜胆固醇与磷脂的摩尔比是决定细胞膜脂质微黏度的主要因素,胆固醇的相对含量越低,细胞膜脂质微黏度也越低,膜的流动性越好,膜蛋白在体液中暴露越少,膜蛋白的许多功能将会受到影响,包括转运过程、信号传递、受体结合、酶活性和蛋白质磷酸化,这将会影响神经递质的合成和突触对神经递质的摄取和结合^[35]。LDL-C 水平下降还可能影响髓鞘的功能,与其他细胞膜不同,髓鞘干重由约 70% 的脂质和 30% 的蛋白质组成,拥有更多的脂质成分,在脂质成分中,胆固醇约占 40%,髓鞘包裹轴突,其中的周期性间隙形成郎飞结,这种不连续的绝缘状态允许动作电位跳跃传导,而胆固醇水平下降后,将会影响髓鞘的完整性,使得动作电位的传导减慢^[36]。有研究^[37]调查了足月新生儿的血浆 LDL-C 水平为 (0.52 ± 0.26) mmol/L,即人类在血浆 LDL-C 如此低的水平下就可完成各项生命活动。此外,LDL 受体达到最大结合大约需 0.064 mmol/L 的 LDL-C 水平,人体细胞间液中的 LDL-C 浓度约为血浆中 LDL-C 浓度的 20%,因此理论上血浆 LDL-C 在 0.32 mmol/L 时就可确保细胞能充分摄取胆固醇^[38]。

另一方面降脂药物导致认知障碍可能与其本身的药理作用有关。他汀类药物通过抑制 HMG-CoA 还原酶来抑制胆固醇的合成,在这个过程中也抑制了辅酶 Q10 的合成,而辅酶 Q10 是线粒体呼吸链中重要的

组成部分,因此大脑的线粒体功能可能受到影响^[39]。PCSK9 抑制剂通过抑制 PCSK9 来抑制胆固醇的合成,而 PCSK9 的表达减少又可使 β -淀粉样前体蛋白裂解酶 1 的表达增多, β -淀粉样前体蛋白裂解酶 1 可将淀粉样前体蛋白裂解为有毒的 β -淀粉样蛋白, β -淀粉样蛋白可能与神经细胞的凋亡和阿尔兹海默症的发生有关^[40]。

4 展望

根据目前的研究,降脂药物导致神经认知功能障碍的证据似乎并不充分,相比于降脂治疗的获益,人们对其可能导致神经认知功能障碍的担忧并不足以限制临床上对血脂的干预。需看到的是,目前绝大多数临床研究并未针对老年人群,随着中国人口老龄化的加剧,未来退行性病变可能成为主要疾病之一,降脂治疗对老年人群的神经认知功能的影响,未来仍需进一步关注和研究。

参考文献

- [1] Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias; lipid modification to reduce cardiovascular risk [J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(1):111-188.
- [2] Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines [J]. *Circulation*, 2019, 139(25):e1082-e1143.
- [3] Sirtori CR. The pharmacology of statins[J]. *Pharmacol Res*, 2014, 88:3-11.
- [4] Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) [J]. *Lancet*, 1994, 344(8934):1383-1389.
- [5] Betters JL, Yu L. NPC1L1 and cholesterol transport [J]. *FEBS Lett*, 2010, 584(13):2740-2747.
- [6] Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(25):2387-2397.
- [7] Pärn A, Olsen D, Tuvikene J, et al. PCSK9 deficiency alters brain lipid composition without affecting brain development and function [J]. *Front Mol Neurosci*, 2023, 15:1084633.
- [8] Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome [J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(22):2097-2107.
- [9] Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease [J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(18):1713-1722.
- [10] King DS, Wilburn AJ, Wofford MR, et al. Cognitive impairment associated with atorvastatin and simvastatin [J]. *Pharmacotherapy*, 2003, 23(12):1663-1667.
- [11] Galati L, Polimeni G, Salvo F, et al. Short-term memory loss associated with rosuvastatin [J]. *Pharmacotherapy*, 2006, 26(8):1190-1192.
- [12] Evans MA, Golomb BA. Statin-associated adverse cognitive effects: survey results from 171 patients [J]. *Pharmacotherapy*, 2009, 29(7):800-811.
- [13] Muldoon MF, Barger SD, Ryan CM, et al. Effects of lovastatin on cognitive function and psychological well-being [J]. *Am J Med*, 2000, 108(7):538-546.
- [14] Muldoon MF, Ryan CM, Sereika SM, et al. Randomized trial of the effects of simvastatin on cognitive functioning in hypercholesterolemic adults [J]. *Am J Med*, 2004, 117(11):823-829.
- [15] Taylor BA, Dager AD, Panza GA, et al. The effect of high-dose atorvastatin on neural activity and cognitive function [J]. *Am Heart J*, 2018, 197:166-174.
- [16] Samaras K, Makkar SR, Crawford JD, et al. Effects of statins on memory, cognition, and brain volume in the elderly [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 74(21):2554-2568.
- [17] Trompet S, van Vliet P, de Craen AJ, et al. Pravastatin and cognitive function in the elderly. Results of the PROSPER study [J]. *J Neurol*, 2010, 257(1):85-90.
- [18] Olmastroni E, Molari G, de Beni N, et al. Statin use and risk of dementia or Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies [J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2022, 29(5):804-814.
- [19] Ott BR, Daiello LA, Dahabreh IJ, et al. Do statins impair cognition? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *J Gen Intern Med*, 2015, 30(3):348-358.
- [20] Cai SY, Gu X, Liu PJ, et al. [Efficacy and safety of various doses of hybutimibe monotherapy or in combination with atorvastatin for primary hypercholesterolemia: a multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, parallel-controlled phase III clinical trial] [J]. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*, 2023, 51(2):180-187.
- [21] Qi L, Chen J, Li X, et al. Efficacy and safety of hybutimibe in combination with atorvastatin for treatment of hypercholesterolemia among patients with atherosclerotic cardiovascular disease risk equivalent: a multicenter, randomized, double-blinded phase III study [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9:888604.
- [22] Robinson JG, Farnier M, Krempf M, et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(16):1489-1499.
- [23] Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, et al. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(16):1500-1509.
- [24] Blom DJ, Harada-Shiba M, Rubba P, et al. Efficacy and safety of alirocumab in adults with homozygous familial hypercholesterolemia: the ODYSSEY HoFH trial [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 76(2):131-142.
- [25] Koh KK, Nam CW, Chao TH, et al. A randomized trial evaluating the efficacy and safety of alirocumab in South Korea and Taiwan (ODYSSEY KT) [J]. *J Clin Lipidol*, 2018, 12(1):162-172. e6.
- [26] Han Y, Chen J, Chopra VK, et al. ODYSSEY EAST: alirocumab efficacy and safety vs ezetimibe in high cardiovascular risk patients with hypercholesterolemia and on maximally tolerated statin in China, India, and Thailand [J]. *J Clin Lipidol*, 2020, 14(1):98-108.
- [27] Giugliano RP, Mach F, Zavitz K, et al. Cognitive function in a randomized trial of evolocumab [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(7):633-643.
- [28] Gencer B, Mach F, Guo J, et al. Cognition after lowering LDL-cholesterol with evolocumab [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 75(18):2283-2293.
- [29] O'Donoghue ML, Giugliano RP, Wiviott SD, et al. Long-term evolocumab in patients with established atherosclerotic cardiovascular disease [J]. *Circulation*, 2022, 146(15):1109-1119.
- [30] Raal FJ, Kallend D, Ray KK, et al. Inclisiran for the treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(16):1520-1530.
- [31] Mefford MT, Rosenson RS, Cushman M, et al. PCSK9 variants, low-density lipoprotein cholesterol, and neurocognitive impairment: Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke Study (REGARDS) [J]. *Circulation*, 2018, 137(12):1260-1269.
- [32] Ghouse J, Ahlberg G, Bundgaard H, et al. Effect of loss-of-function genetic variants in PCSK9 on glycemic traits, neurocognitive impairment, and hepatobiliary function [J]. *Diabetes Care*, 2022, 45(1):251-254.
- [33] Paquette M, Saavedra YGL, Poirier J, et al. Loss-of-function PCSK9 mutations are not associated with Alzheimer disease [J]. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 2018, 31(2):90-96.

- [10] 周京敏,王华,黎励文. 射血分数保留的心力衰竭诊断与治疗中国专家共识 2023[J]. 中国循环杂志,2023,38(4):375-393.
- [11] Griffin M,Rao VS,Ivey-Miranda J, et al. Empagliflozin in heart failure; diuretic and cardiorenal effects[J]. *Circulation*,2020,142(11):1028-1039.
- [12] Shiina K,Tomiya H,Tanaka A, et al. Canagliflozin independently reduced plasma volume from conventional diuretics in patients with type 2 diabetes and chronic heart failure; a subanalysis of the CANDLE trial[J]. *Hypertens Res*, 2023,46(2):495-506.
- [13] Sakai T,Miura S. Effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor on vascular endothelial and diastolic function in heart failure with preserved ejection fraction—Novel prospective cohort study[J]. *Circ Rep*,2019,1(7):286-295.
- [14] Shim CY,Seo J,Cho I, et al. Randomized, controlled trial to evaluate the effect of dapagliflozin on left ventricular diastolic function in patients with type 2 diabetes mellitus; the IDDLA trial[J]. *Circulation*,2021,143(5):510-512.
- [15] Connelly KA, Zhang Y, Visram A, et al. Empagliflozin improves diastolic function in a nondiabetic rodent model of heart failure with preserved ejection fraction[J]. *JACC Basic Transl Sci*,2019,4(1):27-37.
- [16] Moellmann J, Klinkhammer BM, Droste P, et al. Empagliflozin improves left ventricular diastolic function of db/db mice[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*,2020,1866(8):165807.
- [17] Sanders-van Wijk S, van Empel V, Davarzani N, et al. Circulating biomarkers of distinct pathophysiological pathways in heart failure with preserved vs. reduced left ventricular ejection fraction[J]. *Eur J Heart Fail*, 2015, 17(10):1006-1014.
- [18] Klijn D, Pabel S, Tian Y, et al. Empagliflozin improves endothelial and cardiomyocyte function in human heart failure with preserved ejection fraction via reduced pro-inflammatory-oxidative pathways and protein kinase G α oxidation[J]. *Cardiovasc Res*,2021,117(2):495-507.
- [19] Kondo H, Akoumianakis I, Badi I, et al. Effects of canagliflozin on human myocardial redox signalling: clinical implications[J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(48):4947-4960.
- [20] Takahara S, Soni S, Maayah ZH, et al. Ketone therapy for heart failure; current evidence for clinical use[J]. *Cardiovasc Res*,2022,118(4):977-987.
- [21] 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.
- [22] Li X, Lu Q, Qiu Y, et al. Direct cardiac actions of the sodium glucose cotransporter 2 inhibitor empagliflozin improve myocardial oxidative phosphorylation and attenuate pressure-overload heart failure[J]. *J Am Heart Assoc*,2021,10(6):e018298.
- [23] 刘海浪,张立,胡婷婷,等. 达格列净保护缺血性心力衰竭大鼠心脏的微小RNA表达谱系研究[J]. 中国心血管杂志,2021,26(5):477-482.
- [24] Triposkiadis F, Xanthopoulos A, Starling RC, et al. Obesity, inflammation, and heart failure: links and misconceptions[J]. *Heart Fail Rev*, 2022, 27(2):407-418.
- [25] Lee TM, Chang NC, Lin SZ. 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.
- [26] Abdollahi E, Keyhanfar F, Delbandi AA, et al. Dapagliflozin exerts anti-inflammatory effects via inhibition of LPS-induced TLR-4 overexpression and NF- κ B activation in human endothelial cells and differentiated macrophages[J]. *Eur J Pharmacol*,2022,918:174715.
- [27] Kang S, Verma S, Hassanabad AF, et al. Direct effects of empagliflozin on extracellular matrix remodelling in human cardiac myofibroblasts: novel translational clues to explain EMPA-REG OUTCOME results[J]. *Can J Cardiol*, 2020,36(4):543-553.
- [28] Lee HC, Shiou YL, Jhuo SJ, et al. The sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor empagliflozin attenuates cardiac fibrosis and improves ventricular hemodynamics in hypertensive heart failure rats[J]. *Cardiovasc Diabetol*,2019,18(1):45.
- [29] Varadhan A, Stephan K, Gupta R, et al. Growing role of SGLT2i in heart failure: evidence from clinical trials[J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*,2022,15(2):147-159.
- [30] Mazer CD, Hare GMT, Connelly PW, et al. Effect of empagliflozin on erythropoietin levels, iron stores, and red blood cell morphology in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease[J]. *Circulation*,2020,141(8):704-707.
- [31] Ghanim H, Abuaysheh S, Hejra J, et al. Dapagliflozin suppresses hepcidin and increases erythropoiesis[J]. *J Clin Endocrinol Metab*,2020,105(4):dgaa057.
- [32] Fuchs Andersen C, Omar M, Glenthøj A, et al. Effects of empagliflozin on erythropoiesis in heart failure: data from the Empire HF trial[J]. *Eur J Heart Fail*,2023,25(2):226-234.
- [33] Nalliah CJ, Bell JR, Raaijmakers AJA, et al. Epicardial adipose tissue accumulation confers atrial conduction abnormality[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020,76(10):1197-1211.
- [34] van Woerden G, van Veldhuisen DJ, Manintveld OC, et al. Epicardial adipose tissue and outcome in heart failure with mid-range and preserved ejection fraction[J]. *Circ Heart Fail*,2022,15(3):e009238.
- [35] Rossi VA, Gruebler M, Monzo L, et al. The different pathways of epicardial adipose tissue across the heart failure phenotypes: from pathophysiology to therapeutic target[J]. *Int J Mol Sci*,2023,24(7):6838.
- [36] Sato T, Aizawa Y, Yuasa S, et al. The effect of dapagliflozin treatment on epicardial adipose tissue volume and P-wave indices: an ad-hoc analysis of the previous randomized clinical trial[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2020, 27(12):1348-1358.
- [37] Myasoedova VA, Parisi V, Moschetta D, et al. Efficacy of cardiometabolic drugs in reduction of epicardial adipose tissue: a systematic review and meta-analysis[J]. *Cardiovasc Diabetol*,2023,22(1):23.
- [38] Mullens W, Martens P. Empagliflozin-induced changes in epicardial fat: the centerpiece for myocardial protection? [J]. *JACC Heart Fail*, 2021, 9(8):590-593.

收稿日期:2023-08-08

(上接第 223 页)

- [34] Yuet WC, Ebert D, Jann M. Neurocognitive effects associated with proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 inhibitor use: a narrative review[J]. *Ther Adv Drug Saf*,2021,12:2042098620959271.
- [35] Engelberg H. Low serum cholesterol and suicide[J]. *Lancet*,1992,339(8795):727-729.
- [36] Orth M, Bellosta S. Cholesterol: its regulation and role in central nervous system disorders[J]. *Cholesterol*,2012,2012:292598.
- [37] Donegá S, Oba J, Maranhão RC. [Concentration of serum lipids and apolipoprotein B in newborns][J]. *Arq Bras Cardiol*,2006,86(6):419-424.
- [38] Faselis C, Imprialos K, Grassos H, et al. Is very low LDL-C harmful? [J]. *Curr Pharm Des*,2018,24(31):3658-3664.
- [39] Schultz BG, Patten DK, Berlau DJ. The role of statins in both cognitive impairment and protection against dementia: a tale of two mechanisms[J]. *Transl Neurodegener*,2018,7:5.
- [40] O'Connell EM, Lohoff FW. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) in the brain and relevance for neuropsychiatric disorders[J]. *Front Neurosci*,2020,14:609.

收稿日期:2023-09-18