

SGLT2抑制剂对急性心肌梗死合并2型糖尿病患者心功能的影响研究进展

齐心源¹, 马利祥^{2*}

¹承德医学院研究生学院, 河北 承德

²秦皇岛市第一医院心血管内科, 河北 秦皇岛

收稿日期: 2025年4月21日; 录用日期: 2025年5月13日; 发布日期: 2025年5月22日

摘要

急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)是一种严重的心血管急症, AMI患者病死率高、预后差, AMI合并糖尿病患者预后更差。钠葡萄糖耦联转运体2 (sodium-glucose linked transporter 2, SGLT2)抑制剂是首个具有心血管保护作用的降糖药, 越来越多的临床研究显示SGLT2抑制剂可以改善AMI合并糖尿病患者的心血管预后, 目前SGLT2抑制剂在AMI合并2型糖尿病(Type 2 diabetes mellitus, T2DM)的心血管获益机制尚不明确, 本文就SGLT2抑制剂在AMI合并T2DM的作用机制、影响心功能指标及预后方面进行综述。

关键词

钠葡萄糖耦联转运体2抑制剂, 急性心肌梗死, 2型糖尿病, 心功能

Research Progress on the Effect of SGLT2 Inhibitors on Cardiac Function in Patients with Acute Myocardial Infarction and Type 2 Diabetes Mellitus

Xinyuan Qi¹, Lixiang Ma^{2*}

¹Graduate School, Chengde Medical University, Chengde Hebei

²Department of Cardiology, First Hospital of Qinhuangdao, Qinhuangdao Hebei

Received: Apr. 21st, 2025; accepted: May 13th, 2025; published: May 22nd, 2025

*通讯作者。

文章引用: 齐心源, 马利祥. SGLT2 抑制剂对急性心肌梗死合并 2 型糖尿病患者心功能的影响研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(5): 1359-1364. DOI: 10.12677/acm.2025.1551502

Abstract

Acute myocardial infarction (AMI) is a serious cardiovascular emergency. AMI patients have a high mortality and a poor prognosis, and AMI patients with diabetes have a worse prognosis. Sodium-glucose linked transporter 2 (SGLT2) inhibitors are the first anti-diabetic drugs with cardiovascular protective effects. More and more clinical studies have shown that SGLT2 inhibitors can improve the cardiovascular prognosis of patients with acute myocardial infarction and diabetes. At present, the cardiovascular benefit mechanism of SGLT2 inhibitors in acute myocardial infarction complicated with type 2 diabetes is not clear. This article reviews the mechanism of SGLT2 inhibitors in acute myocardial infarction complicated with type 2 diabetes, and its effect on cardiac function indexes and prognosis.

Keywords

Sodium-Glucose Linked Transporter 2 Inhibitors, Acute Myocardial Infarction, Type 2 Diabetes Mellitus, Cardiac Function

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)隶属于冠状动脉综合征, 是其中最为常见且最为严重的一种类型。其发病态势迅猛, 病情进展极为迅速, 病死率居高不下[1]。根据《中国卫生健康统计年鉴2022》数据显示, 中国城乡 AMI 死亡率总体呈上升态, 2002~2021 年我国城市 AMI 患者死亡率为 16.46/10 万~63.25/10 万, 自 2012 年开始, 农村 AMI 死亡率明显升高, 并于 2013 年开始持续高于城市[2]。心力衰竭是 AMI 常见并发症与致死因素, 研究表明, AMI 发生后, 心力衰竭发生率、死亡率分别可达 32.4% 与 21.6% [3]。糖尿病(DM)是 AMI 的独立危险因素之一, AMI 合并 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者, 其血管病变更严重, 发生心血管并发症的风险更大, 其全因死亡率、心血管死亡率及心力衰竭再住院率增加, 4 年生存率约 50%, 严重影响患者的预后[4]。因此, 对于 AMI 合并 T2DM 患者的治疗而言, 寻找一种兼具出色降糖效果与心脏保护功效的药物, 具有极为重要的意义。钠葡萄糖耦联转运体 2 (sodium-glucose linked transporter 2, SGLT2)抑制剂作为一类新型降糖药, 不仅能够安全、有效地降低血糖, 还展现出显著的心血管保护作用。SGLT2 抑制剂还在 2021 年被欧洲心脏学会(European Society of Cardiology, ESC)推荐治疗心力衰竭(heart failure, HF) [5]。文本旨在对 AMI 合并 T2DM 患者心功能的影响研究进展进行综述。

2. SGLT2 抑制剂的作用机制

2.1. SGLT2 抑制剂在 T2DM 中的作用机制

SGLT2 属于钠-葡萄糖转运体, 其主要存在于近端小管第一段(S1)。通常而言, 大约 90%的游离葡萄糖通过 SGLT2 重吸收进 S1 段的肾小管上皮细胞当中。而对 SGLT2 进行抑制, 便可阻碍它对葡萄糖的重吸收过程, 进而促使葡萄糖排空, 最终实现降低血糖的效果[6]。

2.2. 心血管保护机制

(1) 血流动力学改善: SGLT2 抑制剂通过渗透性利尿及利钠来降低血压。SGLT2 抑制通过减少近端小管对钠的重吸收从而产生温和的利尿作用(钠可被其他通道在远端肾单位中重吸收), 滤液中葡萄糖的增加将通过渗透性利尿维持一些持续的钠损失[7], 从而导致血容量减少和血压降低, 减轻心脏前后负荷, 改善心功能。利尿作用增加导致血液浓缩、红细胞数量和组织氧输送增加, 从而使它们的心血管益处增加 50% [8]。

(2) 抗炎和减少心肌梗死面积: AMI 发生后, 会引发一系列由缺血所导致的病理生理学改变, 同时还会产生较为强烈的炎症反应[9]。在临床上, 心肌梗死后血运重建是一种常见的治疗手段。然而, 值得注意的是, 当完成血运重建后, 会出现一种看似矛盾的情况, 那就是再灌注这一原本旨在改善心肌状况的过程, 却有可能反而致使心肌损伤变得更加严重, 而且损伤的进程也会加快, 我们将这种现象称作心肌缺血再灌注损伤。其实, 在心肌处于缺血阶段的时候, 就已经引发了炎症反应。而后续进行血运重建, 恢复了血流以及氧气向心肌的输送, 这一过程就像是一把“双刃剑”, 在改善心肌供血供氧的同时, 却更进一步地激活了机体内的炎症信号通路, 使得炎症反应进一步加剧, 进而对心肌造成更大的伤害, 让心肌缺血再灌注损伤的情况更为突出[10]。有研究指出[11]达格列净可通过调控活性氧(reactive oxygen species, ROS)/活性氮(reactive nitrogen species, RNS)-信号传导及转录激活蛋白 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)信号通路影响免疫细胞分化, 具体表现为显著抑制促炎因子白细胞介素-1 β 和白细胞介素 6 的基因表达, 同时促进抗炎细胞因子白细胞介素 10 的转录活性。该机制可能与其诱导巨噬细胞向 M2 抗炎表型分化密切相关, 这种免疫调节作用为解释其临床抗炎效应提供了分子层面的理论依据。

近年来, 多项研究展示出炎症反应与心肌梗死面积之间存在着紧密相关的联系[12]。一项多国际中心开展的临床研究选取 588 例 AMI 合并 T2DM 患者, 对比分析 SGLT2 抑制剂与其他降糖药物治疗对相关指标的影响, 研究结果表明, 应用 SGLT2 抑制剂组患者的炎症因子水平显著下降、心肌梗死面积明显缩小, 且该保护作用独立于血糖调控机制之外[13]。研究证据表明, SGLT2 抑制剂可通过调节炎症信号通路, 显著减轻心肌组织炎症浸润, 同时缩小急性心肌梗死后的缺血性损伤面积, 从而发挥心血管保护作用。

(3) 对心脏能量代谢的影响: 在心脏的能量代谢过程中, 葡萄糖和脂肪酸扮演着主要耗能底物的关键角色。T2DM 患者因糖代谢紊乱和胰岛素抵抗, 导致心肌细胞葡萄糖摄取能力下降, 转而依赖游离脂肪酸氧化生成的酮体(如乙酰乙酸、 β -羟基丁酸和丙酮)供能[14]。其中 β -羟基丁酸被视为提升心脏代谢效能的“高效燃料”[15]。动物实验显示, 大鼠心脏灌注液中补充 β 羟基丁酸可使大鼠心脏每二碳单位自由能释放量提升 31%, 耗氧减少 27%, 心脏工作效率提高约 24% [16]。SGLT2 抑制剂通过促进葡萄糖向脂肪转化, 增强肝脏脂肪氧化并促进酮体生成, 同时上调酮体转运蛋白及生酮酶表达, 该机制可促进心脏利用酮体以增加 ATP 生成, 从而改善心梗后心脏代谢功能并增强心肌收缩供能[17] [18]。EMMY 研究[19]数据显示, 应用 SGLT2 抑制剂可显著提升受试者血清酮体浓度, 其潜在机理或与降低心肌组织氧代谢需求有关, 这种代谢调节作用可能在心肌梗死后的心脏保护机制中发挥重要影响。此外 Li 等[20]研究证实, SGLT2 抑制剂能直接作用于心脏, 在非糖尿病压力超负荷心力衰竭小鼠模型中不仅抑制心肌肥厚, 还可提升心肌 ATP 合成效率, 改善心脏收缩功能及运动耐量。机制研究显示, 恩格列净通过分子对接靶向结合葡萄糖转运蛋白, 减少心肌糖摄取及糖酵解通量, 重建氧化磷酸化代谢稳态, 激活磷酸化 AMPK 信号通路, 并强化心肌细胞钙调控能力及收缩效能, 提示其可通过重塑心肌能量代谢改善心脏功能[20]。

(4) 抑制交感神经活性: AMI 后交感神经过度激活可增加心肌氧耗及降低冠脉灌注, 进而加重缺血性心肌损伤, 并与不良心血管结局风险升高密切相关[21]。因此, 对于 AMI 患者来说, 抑制交感神经过

度激活具有心脏保护效应: 通过降低心率、血压水平及减少心肌氧耗, 从而协同降低心脏负荷, 最终降低再发梗死及心力衰竭等远期不良事件的发生风险。一次动物实验[22]过程中看到, SGLT2 抑制剂干预可显著降低中枢交感神经传出冲动频率, 这证明 SGLT2 抑制剂具有抑制交感神经活性的作用。临床观察显示, 使用 SGLT2 抑制剂的患者可能出现血压、心率降低现象, 这可能与该药物抑制交感神经活性的作用相关。EMBODY 试验[23]是一项随机对照试验, 目的是为了验证 SGLT2 抑制剂是否能改善心肌神经活动。该试验一共纳入 105 例急性心肌梗死(AMI)合并 2 型糖尿病患者, 采用双盲设计比较恩格列净(10 mg/d)与安慰剂对心脏自主神经调控的影响。以动态心电图记录的心率变化为主要研究重点。以其他心源性猝死替代标志物(如心率震荡的变化)为次要研究终点。结果显示只有在恩格列净组中观察到心率震荡这一指标有显著改善, 在 AMI 合并 T2DM 患者的中早期治疗, 使用 SGLT2 抑制剂可以抑制交感神经活性, 改善心脏神经活动, 并且不会产生不良事件。

3. SGLT2 抑制剂对 AMI 合并 T2DM 患者心功能指标及预后影响

有多项临床试验表明, SGLT2 抑制剂能改善 AMI 合并 T2DM 患者心功能指标及临床预后。EMMY 研究[19]是一项多中心、双盲 RCT 试验, 目的是为了评估恩格列净对 AMI 患者心衰生物标志物和心功能的影响。以随机化至 26 周的 NT-proBNP 水平变化为主要研究重点。以超声心动图的参数变化为次要研究终点。结果表明, 与安慰剂相比, 恩格列净组平均 26 周 NT-proBNP 降低 15%, 左室射血分数(LVEF)绝对值增加 1.5%, 左心室收缩末期和舒张末期容积也分别多降低 7.5 ml 和 9.7 ml。此外 McGuire 等发表的一项荟萃分析[24], 研究结果显示 SGLT2 抑制剂可以显著降低主要不良心脏事件、心血管死亡和因心力衰竭住院的风险, 这项分析包括 EMPA-REG OUTCOME、CANVAS、CREDENCE、Declare-TIMI 58、VERTIS 五项试验。近年 Lancet 发表的一项 meta 分析证实, SGLT2 抑制剂总体上可以使治疗组发生心血管死亡或因心衰住院的风险比安慰剂组下降 23%, 发生心血管死亡风险较安慰剂组降低 14%, 发生全因死亡的风险较安慰剂组降低 11% [25]。

因此, 证明 SGLT2 抑制能通过改善患者心功能指标来改善心脏功能, 并显著降低心脏主要不良事件、并显著降低心脏主要不良事件、心血管死亡风险, 对患者的临床预后积极影响。

4. 总结与展望

SGLT2 抑制剂以其独特的药理特性成为首个被证实具有心血管保护作用的降糖药物, 这一突破为心血管疾病与 T2DM 共病患者带来了新的希望。SGLT2 抑制剂通过改善血流动力学、抗炎、改善心肌能量细胞代谢、抑制交感神经活性等多种作用机制协同作用, 可有效缩小心肌损伤范围, 提升心脏功能指标, 从而改善患者预后。尽管目前丰富的基础和临床研究为 SGLT2 抑制剂在心血管领域的应用奠定了坚实的理论基础, 但在 AMI 合并 T2DM 这一特定患者群体中, 其应用经验仍相对匮乏。AMI 作为心血管疾病中的急危重症, 合并 T2DM 时病情更复杂, 治疗难度更大。当前关于 SGLT2 抑制剂在 AMI 合并 T2DM 患者中的临床应用仍处于探索阶段, 特别是发病早期用药对心血管预后的影响尚未形成充分循证依据, 并且对于 SGLT2 抑制剂在此类患者中的最佳使用时机、剂量选择及长期安全性, 我们仍知之甚少。未来, 亟待开展更多大规模、高质量的临床研究, 以全面验证 SGLT2 抑制剂对 AMI 合并 T2DM 患者的心血管保护疗效和安全性。期待 SGLT2 抑制剂真正成为改善这类患者生活质量与临床预后的有力武器, 为心血管疾病的治疗开辟更广阔的前景。

参考文献

- [1] 冉雪, 樊落, 马晓艳, 等. 我国急性心肌梗死病人死亡危险因素的 Meta 分析[J]. 循证护理, 2022, 8(7): 885-891.

- [2] 国家心血管病中心, 中国心血管健康与疾病报告编写组, 胡盛寿. 中国心血管健康与疾病报告 2023 概要[J]. 中国循环杂志, 2024, 39(7): 625-660.
- [3] 邓伏雪, 王小娟, 胡云凤, 等. 急性心肌梗死并发首次心力衰竭患者在院死亡率及临床预后分析[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2015, 36(1): 135-140.
- [4] 蓝淦秋, 于佳雪, 陈利华, 等. 达格列净对经皮冠状动脉介入治疗后急性心肌梗死合并 2 型糖尿病患者的心功能和预后影响[J]. 心血管病防治知识, 2024, 14(14): 41-45+49.
- [5] McDonagh, T.A., Metra, M., Adamo, M., Gardner, R.S., Baumbach, A., Böhm, M., *et al.* (2021) 2021 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure. *European Heart Journal*, **42**, 3599-3726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>
- [6] 刘铭彦, 张冰琪, 李虎虎, 等. 钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂治疗 2 型糖尿病合并射血分数保留心力衰竭的研究状况[J]. 中国临床药理学杂志, 2024, 40(13): 1977-1981.
- [7] Maliha, G. and Townsend, R.R. (2015) SGLT2 Inhibitors: Their Potential Reduction in Blood Pressure. *Journal of the American Society of Hypertension*, **9**, 48-53. <https://doi.org/10.1016/j.jash.2014.11.001>
- [8] Zinman, B., Wanner, C., Lachin, J.M., Fitchett, D., Bluhmki, E., Hantel, S., *et al.* (2015) Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*, **373**, 2117-2128. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1504720>
- [9] Paolisso, P., Foà, A., Bergamaschi, L., Donati, F., Fabrizio, M., Chiti, C., *et al.* (2021) Hyperglycemia, Inflammatory Response and Infarct Size in Obstructive Acute Myocardial Infarction and MINOCA. *Cardiovascular Diabetology*, **20**, Article No. 33. <https://doi.org/10.1186/s12933-021-01222-9>
- [10] Algoet, M., Janssens, S., Himmelreich, U., Gsell, W., Pusovnik, M., Van den Eynde, J., *et al.* (2023) Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury and the Influence of Inflammation. *Trends in Cardiovascular Medicine*, **33**, 357-366. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2022.02.005>
- [11] Lee, T., Chang, N. and Lin, S. (2017) Dapagliflozin, a Selective SGLT2 Inhibitor, Attenuated Cardiac Fibrosis by Regulating the Macrophage Polarization via STAT3 Signaling in Infarcted Rat Hearts. *Free Radical Biology and Medicine*, **104**, 298-310. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2017.01.035>
- [12] 帕丽达·玉山江, 尼格热·阿力木, 吐尔孙阿依·依斯提米拉, 等. 单核细胞亚群与急性心肌梗死相关研究进展[J]. 新疆医学, 2024, 54(6): 715-717+721.
- [13] Paolisso, P., Bergamaschi, L., Santulli, G., Gallinoro, E., Cesaro, A., Gragnano, F., *et al.* (2022) Infarct Size, Inflammatory Burden, and Admission Hyperglycemia in Diabetic Patients with Acute Myocardial Infarction Treated with SGLT2-Inhibitors: A Multicenter International Registry. *Cardiovascular Diabetology*, **21**, Article No. 77. <https://doi.org/10.1186/s12933-022-01506-8>
- [14] 陈佩玲, 杨柳, 安玉, 等. 钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂的心血管保护机制及临床研究进展[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2022, 31(4): 357-362.
- [15] Ferrannini, E., Baldi, S., Frascerra, S., Astiarraga, B., Heise, T., Bizzotto, R., *et al.* (2016) Shift to Fatty Substrate Utilization in Response to Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition in Subjects without Diabetes and Patients with Type 2 Diabetes. *Diabetes*, **65**, 1190-1195. <https://doi.org/10.2337/db15-1356>
- [16] Lindsay, R.T., Dieckmann, S., Krzyzanska, D., Manetta-Jones, D., West, J.A., Castro, C., *et al.* (2021) β -Hydroxybutyrate Accumulates in the Rat Heart during Low-Flow Ischaemia with Implications for Functional Recovery. *eLife*, **10**, e71270. <https://doi.org/10.7554/elife.71270>
- [17] Perry, R.J. and Shulman, G.I. (2020) Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors: Understanding the Mechanisms for Therapeutic Promise and Persisting Risks. *Journal of Biological Chemistry*, **295**, 14379-14390. <https://doi.org/10.1074/jbc.rev120.008387>
- [18] Verma, S., Rawat, S., Ho, K.L., Wagg, C.S., Zhang, L., Teoh, H., *et al.* (2018) Empagliflozin Increases Cardiac Energy Production in Diabetes: Novel Translational In-Sights into the Heart Failure Benefits of SGLT2 Inhibitors. *JACC: Basic to Translational Science*, **3**, 575-587. <https://doi.org/10.1016/j.jacbs.2018.07.006>
- [19] van der Kooij, S.M., Hehenkamp, W.J.K., Birnie, E., Ankum, W.M., Mol, B.W., Scherjon, S., *et al.* (2013) The Effect of Treatment Preference and Treatment Allocation on Patients' Health-Related Quality of Life in the Randomized EMMY Trial. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, **169**, 69-74. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2013.01.019>
- [20] Li, X., Lu, Q., Qiu, Y., do Carmo, J.M., Wang, Z., da Silva, A.A., *et al.* (2021) Direct Cardiac Actions of the Sodium Glucose Co-Transporter 2 Inhibitor Empagliflozin Improve Myocardial Oxidative Phosphorylation and Attenuate Pressure-Overload Heart Failure. *Journal of the American Heart Association*, **10**, e018298. <https://doi.org/10.1161/jaha.120.018298>
- [21] 周美欣, 楚天舒. 儿茶酚抑素在急性心肌梗死患者交感神经活性中的研究进展[J]. 心血管病学进展, 2020, 41(7):

695-697.

- [22] Herat, L.Y., Magno, A.L., Rudnicka, C., Hricova, J., Carnagarin, R., Ward, N.C., *et al.* (2020) SGLT2 Inhibitor-Induced Sympathoinhibition: A Novel Mechanism for Cardiorenal Protection. *JACC: Basic to Translational Science*, **5**, 169-179. <https://doi.org/10.1016/j.jacbts.2019.11.007>
- [23] Shimizu, W., Kubota, Y., Hoshika, Y., Mozawa, K., Tara, S., Tokita, Y., *et al.* (2020) Effects of Empagliflozin versus Placebo on Cardiac Sympathetic Activity in Acute Myocardial Infarction Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: The EMBODY Trial. *Cardiovascular Diabetology*, **19**, Article No. 148. <https://doi.org/10.1186/s12933-020-01127-z>
- [24] McGuire, D.K., Shih, W.J., Cosentino, F., Charbonnel, B., Cherney, D.Z.I., Dagogo-Jack, S., *et al.* (2021) Association of SGLT2 Inhibitors with Cardiovascular and Kidney Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis. *JAMA Cardiology*, **6**, 148-158. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.4511>
- [25] Vaduganathan, M., Docherty, K.F., Claggett, B.L., Jhund, P.S., de Boer, R.A., Hernandez, A.F., *et al.* (2022) SGLT2 Inhibitors in Patients with Heart Failure: A Comprehensive Meta-Analysis of Five Randomised Controlled Trials. *The Lancet*, **400**, 757-767. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(22\)01429-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(22)01429-5)