

恩格列净对2型糖尿病患者心外膜脂肪体积和心功能的影响[△]

吕媛^{1*}, 孙悦², 杜益飞²(1. 西安交通大学第一附属医院药学部, 西安 710061; 2. 西安交通大学第一附属医院心内科, 西安 710061)

中图分类号 R977.1⁺5 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2025)02-0176-04
DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2025.02.011



摘要 目的:评价并比较恩格列净与西格列汀对2型糖尿病(T2DM)患者心外膜脂肪体积和心功能的影响。方法:纳入2021年9月至2023年8月该院治疗的T2DM患者256例,根据随机数字表法分为恩格列净组($n=128$)与西格列汀组($n=128$)。所有患者均口服盐酸二甲双胍片;恩格列净组患者每日早晨口服恩格列净片,1次10 mg,1日1次;西格列汀组患者口服磷酸西格列汀片,1次100 mg,1日1次。所有患者均治疗24周。比较恩格列净组与西格列汀组患者心外膜脂肪体积、心肌三酰甘油含量、心功能指标、代谢指标及不良反应发生情况。结果:治疗后,恩格列净组患者的心外膜脂肪体积($t=2.672, P=0.008$)、心肌三酰甘油含量($t=2.283, P=0.023$)均较西格列汀组显著降低;舒张早期二尖瓣血流速度/舒张早期二尖瓣环运动速度($t=3.793, P<0.001$)较西格列汀组显著降低,左心室射血分数($t=3.215, P=0.002$)、心脏指数($t=3.130, P=0.002$)、舒张早期二尖瓣血流速度/收缩期峰值速度($t=2.114, P=0.036$)较西格列汀组显著升高;空腹血糖($t=7.928, P<0.001$)、胰岛素抵抗指数($t=10.777, P<0.001$)较西格列汀组显著降低,血酮体($t=17.330, P<0.001$)、 β -羟丁酸($t=16.496, P<0.001$)较西格列汀组显著升高,上述差异均有统计学意义。治疗后,恩格列净组与西格列汀组患者的糖化血红蛋白水平比较,差异无统计学意义($t=0.718, P=0.473$)。恩格列净组与西格列汀组患者的不良反应发生率比较[3.9%(5/128) vs. 2.3%(3/128)],差异无统计学意义($\chi^2=0.129, P=0.719$)。结论:与西格列汀比较,恩格列净可以显著改善T2DM患者的心外膜脂肪体积、心功能,增加血酮体,提高胰岛素敏感性,降低心血管疾病并发症发生风险。

关键词 2型糖尿病;心外膜脂肪体积;心功能

Effects of Empagliflozin on Epicardial Adipose Tissue Volume and Cardiac Function in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus[△]

LYU Yuan¹, SUN Yue², DU Yifei²(1. Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China; 2. Dept. of Cardiology, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To evaluate and compare the effects between empagliflozin and sitagliptin on epicardial adipose tissue volume and cardiac function in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **METHODS:** A total of 256 T2DM patients admitted into the hospital from Sept. 2021 to Aug. 2023 were enrolled to be divided into the empagliflozin group (128 cases) and sitagliptin group (128 cases) via random number table method. All patients were given Metformin hydrochloride tablets orally; the empagliflozin group was treated with Empagliflozin tablets orally every morning, 10 mg each time for once a day; the sitagliptin group received Sitagliptin phosphate tablets orally, 100 mg each time for once a day. All the patients were continuously treated for 24 weeks. The epicardial adipose tissue volume, myocardial triglyceride content, cardiac function indicators, metabolic indicators and incidences of adverse drug reaction were compared between empagliflozin group and sitagliptin group. **RESULTS:** After treatment, the epicardial adipose tissue volume ($t=2.672, P=0.008$) and myocardial triglyceride content ($t=2.283, P=0.023$) of the empagliflozin group were significantly lower than those of the sitagliptin group; the ratio of mitral blood flow velocity at early diastolic period to mitral annular blood flow velocity at early diastolic period ($t=3.793, P<0.001$) of the empagliflozin group was significantly lower than that of the sitagliptin group, the left ventricular ejection fraction ($t=3.215, P=0.002$), cardiac index ($t=3.130, P=0.002$) and the ratio of mitral blood flow velocity at early diastolic period to peak blood flow velocity at systolic period ($t=2.114, P=0.036$) of the empagliflozin group were significantly higher than those of the sitagliptin group; the fasting blood glucose ($t=7.928, P<0.001$) and insulin resistance index ($t=10.777, P<0.001$) of the empagliflozin group were significantly lower than those of the sitagliptin

△ 基金项目:2021年陕西省卫健委卫生健康科研基金项目(No. 2021yb356)

* 药师。研究方向:临床药学。E-mail:lyuanxajd@163.com

group, the blood ketone body ($t = 17.330, P < 0.001$) and β -hydroxybutyric acid ($t = 16.496, P < 0.001$) of the empagliflozin group were significantly higher than those of the sitagliptin group, the differences were statistically significant. After treatment, the difference in glycosylated hemoglobin levels between empagliflozin group and sitagliptin group were not statistically significant ($t = 0.718, P = 0.473$). And the difference in incidences of adverse drug reactions between empagliflozin group and sitagliptin group were not statistically significant [$3.9\% (5/128)$ vs. $2.3\% (3/128), \chi^2 = 0.129, P = 0.719$]. CONCLUSIONS: Compared with sitagliptin, empagliflozin can significantly improve epicardial adipose tissue volume and cardiac function in T2DM patients, increase blood ketone body, improve insulin sensitivity and reduce the risk of cardiovascular disease complications.

KEYWORDS Type 2 diabetes mellitus; Epicardial adipose tissue volume; Cardiac function

2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)是引发心血管疾病的主要危险因素^[1]。口服降糖药如二肽基肽酶-4(DPP-4)抑制剂和钠-葡萄糖协同转运蛋白-2(SGLT2)抑制剂,通常被用于治疗T2DM。SGLT2抑制剂通过抑制钠和葡萄糖从原始尿液中再摄取来降低血糖,也可以降低T2DM患者、心血管疾病高危患者或心功能下降患者的心血管疾病发病率^[2-3]。DPP-4抑制剂能通过提高肠促生长素水平来降低血糖,但不会降低心血管疾病发病率^[4-5]。心脏脂肪沉积会造成促炎细胞因子和游离脂肪酸过度释放,导致患者发生心肌细胞内脂毒性、心肌纤维化和心脏功能障碍^[6]。目前,关于比较SGLT2抑制剂与DPP-4抑制剂对T2DM患者心外膜脂肪体积和心功能影响的研究较少。因此,本研究目的是评价并比较SGLT2抑制剂恩格列净与DPP-4抑制剂西格列汀对T2DM患者心外膜脂肪体积和心功能的影响。

1 资料与方法

1.1 资料来源

纳入2021年9月至2023年8月于我院治疗的T2DM患者256例。诊断标准:根据2020年中华医学会糖尿病学分会制定的标准对T2DM进行诊断^[7]。纳入标准:(1)符合上述T2DM诊断标准;(2)年龄 ≥ 18 岁;(3)糖化血红蛋白(HbA_{1c})为6.0%~10.0%;(4)体重指数(BMI) ≥ 22 kg/m²。排除标准:(1)1型糖尿病或继发性糖尿病患者;(2)肾功能不全、感染、肿瘤、肝硬化、肝衰竭及贫血患者;(3)脑梗死或有脑梗死病史患者;(4)有心肌梗死、心绞痛或心房颤动病史患者;(5)左心室射血分数(LVEF) $< 30\%$ 的患者;(6)妊娠期或哺乳期妇女;(7)对恩格列净或西格列汀过敏患者。本研究经过我院伦理委员会批准同意(伦理批号:20210816),患者或家属均签署知情同意书。

根据随机数字表法将患者分为恩格列净组($n = 128$)与西格列汀组($n = 128$)。恩格列净组患者中,男性69例,女性59例;平均年龄为(52.93 \pm 9.06)岁;平均糖尿病病程为(3.09 \pm 1.26)年;平均BMI为(25.33 \pm 2.86) kg/m²。西格列汀组患者中,男性72例,女性56例;平均年龄为(53.02 \pm 10.11)岁;平均糖尿病病程为(3.35 \pm 1.08)年;平均BMI为(24.67 \pm 2.31) kg/m²。恩格列净组与西格列汀组患者的基线临床资料相似可比。

1.2 方法

患者入院后,由医护人员规范饮食,进行定期运动锻炼以降低血糖。所有患者均口服盐酸二甲双胍片(规格:0.25 g),1次0.5 g,1日2次。所有患者治疗前1个月,停止服用影响

血脂代谢的药物。恩格列净组患者每日早晨口服恩格列净片(规格:10 mg),1次10 mg,1日1次;西格列汀组患者口服磷酸西格列汀片(规格:100 mg),1次100 mg,1日1次。两组患者均连续治疗24周。

1.3 观察指标

比较恩格列净组与西格列汀组患者心脏脂肪与心肌三酰甘油指标、心功能指标、代谢指标及不良反应发生率。(1)心脏脂肪与心肌三酰甘油指标:包括心外膜脂肪体积、心肌三酰甘油含量。(2)心功能指标:包括LVEF、舒张早期二尖瓣血流速度/收缩期峰值速度(E/A)、心脏指数(CI)和舒张早期二尖瓣血流速度/舒张早期二尖瓣环运动速度(E/e')等超声心动图指标,静息门控心肌灌注显像总积分(SRS)、洗脱率、早期心脏与纵隔比值(H/M)和延迟期H/M比值等心肌脂肪酸代谢指标。(3)代谢指标:包括空腹血糖、HbA_{1c}、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、酮体和 β -羟丁酸。

1.4 统计学方法

采用SPSS 22.0软件进行统计学分析,计数资料如不良反应发生率以例数和率(%)表示,采用 χ^2 检验与Fisher精确检验进行比较;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验进行比较; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 心外膜脂肪体积、心肌三酰甘油含量比较

治疗前,恩格列净组与西格列汀组患者的心外膜脂肪体积、心肌三酰甘油含量比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,恩格列净组与西格列汀组患者的心外膜脂肪体积、心肌三酰甘油含量均较治疗前显著降低,恩格列净组患者较西格列汀组显著降低,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

表1 恩格列净组与西格列汀组患者治疗前后心外膜脂肪体积、心肌三酰甘油含量比较($\bar{x} \pm s$)

组别	心外膜脂肪体积/cm ³		心肌三酰甘油含量/%	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
恩格列净组($n = 128$)	143.89 \pm 29.65	125.77 \pm 22.37 [△]	0.72 \pm 0.10	0.65 \pm 0.11 [△]
西格列汀组($n = 128$)	141.22 \pm 28.05	133.93 \pm 26.33 [△]	0.71 \pm 0.13	0.68 \pm 0.10 [△]
t	0.740	2.672	0.690	2.283
P	0.460	0.008	0.491	0.023

注:与治疗前比较,[△] $P < 0.05$ 。

2.2 超声心动图指标比较

治疗前,恩格列净组与西格列汀组患者的LVEF、E/e'、E/A和CI等超声心动图指标比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,恩格列净组患者的CI、E/A较治疗前显著升

高, E/e' 较治疗前显著降低; 恩格列净组患者的 LVEF、E/A 和 CI 较西格列汀组显著升高, E/e' 较西格列汀组显著降低; 西格

列汀组患者的 LVEF 较治疗前显著降低, 上述差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

表 2 恩格列净组与西格列汀组患者治疗前后超声心动图指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	LVEF/%		E/e'		E/A		CI/[L/(min·m ²)]	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
恩格列净组 (n=128)	73.49±5.63	73.52±4.28	10.97±3.65	8.32±3.28 [△]	1.02±0.38	1.11±0.32 [△]	3.36±0.58	3.51±0.61 [△]
西格列汀组 (n=128)	74.28±4.56	72.63±5.09 [△]	10.26±3.70	10.01±3.88	1.01±0.34	1.02±0.36	3.25±0.67	3.29±0.51
t	0.328	3.215	1.546	3.793	0.222	2.114	1.404	3.130
P	0.743	0.002	0.124	<0.001	0.825	0.036	0.161	0.002

注: 与治疗前比较, [△] $P < 0.05$ 。

2.3 心肌脂肪酸代谢指标比较

治疗前, 恩格列净组与西格列汀组患者的 SRS、洗脱率、早期 H/M 比值和延迟期 H/M 比值等心肌脂肪酸代谢指标比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后, 恩格列净组与西格列汀组患者的 SRS、洗脱率、早期 H/M 比值和延迟期 H/M 比值等心肌脂肪酸代谢指标比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 3。

2.4 代谢指标比较

治疗前, 恩格列净组与西格列汀组患者的代谢指标比

表 3 恩格列净组与西格列汀组患者治疗前后心肌脂肪酸代谢指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	SRS/分		洗脱率/%		早期 H/M 比值		延迟期 H/M 比值	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
恩格列净组 (n=128)	0.83±0.38	0.79±0.26	11.63±3.98	10.85±3.71	2.66±0.37	2.59±0.40	2.37±0.39	2.33±0.36
西格列汀组 (n=128)	0.82±0.39	0.76±0.23	11.35±4.90	11.16±4.18	2.58±0.32	2.57±0.39	2.35±0.31	2.31±0.43
t	0.208	0.978	0.502	0.628	1.850	0.405	0.454	0.404
P	0.836	0.329	0.616	0.531	0.065	0.686	0.650	0.687

表 4 恩格列净组与西格列汀组患者治疗前后代谢指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	空腹血糖/(mmol/L)		HbA _{1c} /%		HOMA-IR		血酮体/(μmol/L)		β-羟丁酸/(μmol/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
恩格列净组 (n=128)	10.39±1.68	5.80±0.72 [△]	7.15±0.83	6.70±0.69 [△]	5.31±1.85	2.92±1.23 [△]	81.82±30.39	233.60±92.37 [△]	73.92±33.72	169.63±63.37 [△]
西格列汀组 (n=128)	10.25±1.47	6.57±0.83 [△]	7.08±0.91	6.63±0.86 [△]	5.29±1.73	5.06±1.88	86.09±32.62	83.55±38.01	72.28±29.74	68.05±28.95
t	0.710	7.928	0.647	0.718	0.089	10.777	1.084	17.330	0.413	16.496
P	0.479	<0.001	0.518	0.473	0.929	<0.001	0.280	<0.001	0.680	<0.001

注: 与治疗前比较, [△] $P < 0.05$ 。

2.5 不良反应发生情况比较

恩格列净组有 3 例患者发生尿频, 2 例患者发生口渴不良反应。西格列汀组有 2 例患者发生背痛, 1 例患者发生咽炎不良反应。恩格列净组与西格列汀组患者的不良反应发生率比较 [3.9% (5/128) vs. 2.3% (3/128)], 差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.129, P = 0.719$)。

3 讨论

心外膜脂肪是存在于心包内脏层与心肌层中间的脂肪组织, 心外膜脂肪组织与心血管疾病的发生、发展密切相关。胰岛素抵抗可促进糖尿病患者脂肪分解, 同时心肌细胞大量摄取脂肪酸, 最终导致心外膜脂肪堆积迅速提高。心肌脂肪组织能够大量分泌促纤维化因子和炎症因子, 使心脏发生重构, 进而导致患者发生心血管疾病。同时, 心外膜脂肪组织还能够浸润心房肌, 改变心房肌去极化, 严重影响其电活动传导, 最终使患者心功能受损。本研究结果表明, 治疗后, 恩格列净组患者的心外膜脂肪体积、心肌三酰甘油含量均较西格列汀组显著降低。提示与西格列汀比较, 恩格列净改善 T2DM 患者心外膜脂肪沉积的效果更好, 而降糖作用未受到影响, 可见该药能够通过降低患者心外膜脂肪体积, 来发挥改善心功能的作用。研究结果表明, 恩格列净、伊格列净和

较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后, 恩格列净组患者的空腹血糖、HbA_{1c} 和 HOMA-IR 较治疗前显著降低, 血酮体、β-羟丁酸较治疗前显著升高; 治疗后, 恩格列净组患者的空腹血糖、HOMA-IR 较西格列汀组显著降低, 血酮体、β-羟丁酸较西格列汀组显著升高, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 恩格列净组与西格列汀组患者的 HbA_{1c} 水平比较, 差异无统计学意义 ($t = 0.718, P = 0.473$), 见表 4。

卡格列净等 SGLT2 抑制剂, 可显著改善患者心外膜脂肪沉积, 而恩格列净对 T2DM 患者心肌脂肪指标的改善效果较常规治疗方法更好^[8-10]。Lee 等^[11]的研究结果表明, SGLT2 抑制剂治疗 T2DM 患者, 心肌脂肪、心功能改善程度优于 DPP-4 抑制剂, 其对心功能降低和有心血管疾病史患者的疗效也优于 DPP-4 抑制剂, 与本研究结果一致。

本研究结果表明, 治疗后, 恩格列净组患者的 E/e' 较西格列汀组显著降低, LVEF、E/A 和 CI 较西格列汀组显著升高。表明恩格列净能够显著改善 T2DM 患者的心脏功能。Verma 等^[12]研究纳入 T2DM 合并慢性心力衰竭患者, 经恩格列净治疗后, 患者的 E/e' 得到显著改善, 同时患者左心室质量指数也得到显著降低。本研究结果显示, 西格列汀组患者的 LVEF 较治疗前显著降低。Mulvihill 等^[13]研究发现, DPP-4 抑制剂损害了小鼠模型的心脏功能; Jackson 等^[14]研究发现, DPP-4 活性与左心室收缩功能呈正相关, 提示 DPP-4 抑制与患者左心室收缩功能障碍相关。有研究表明, 应用 DPP-4 抑制剂会增加患者因心力衰竭而住院的风险^[15]。

研究结果表明, SGLT2 抑制剂提高 T2DM 患者心脏功能的可能机制如下: (1) SGLT2 抑制剂能够抑制心脏钠氢交换蛋白的活性, 降低心肌细胞质中的钙、钠离子水平, 从而改善心肌功能。(2) T2DM 患者心肌纤维化、心肌氧化与高血糖症密切

相关,SGLT2 抑制剂能够通过发挥降糖效应来缓解患者心肌纤维化和心肌氧化应激损伤。(3)心力衰竭患者发病过程中,衰竭的心脏能够抑制脂肪酸、葡萄糖的氧化,加速酮代谢。SGLT2 抑制剂可以调节心脏能量状态,如酮类、氨基酸、脂肪酸与碳水化合物,促进脂肪分解,降低胰岛素与胰高血糖素的比值,以上调节作用均对酮的形成有利^[16-17]。(4)SGLT2 抑制剂能够通过降低胶原合成、抑制心肌纤维化、心肌肥厚来改善心室重构。另外,SGLT2 抑制剂还可以缩小非糖尿病小鼠心肌梗死面积,改善间质纤维化,提高心功能,抑制心肌细胞凋亡,从而抑制心室重构。(5)SGLT2 抑制剂既能够通过促进渗透性排钠和利尿,减小血容量,降低心脏前负荷;又可以通过缓解动脉硬化、降低血压,来改善心脏后负荷。(6)SGLT2 抑制剂能够在患者心肌缺血时,通过减小再灌注缺血心脏的梗死面积,来改善心功能^[18-19]。

本研究结果显示,治疗后,恩格列净组患者的 HOMA-IR 较西格列汀组显著降低,血酮体、 β -羟丁酸较西格列汀组显著升高。表明恩格列净可以改善 T2DM 患者的胰岛素抵抗,而胰岛素抵抗是心血管疾病发病的独立危险因素^[20]。酮体与葡萄糖、游离脂肪酸同为心脏的能量来源。 β -羟基丁酸是心脏的“超级燃料”,在啮齿类动物模型中,输注 β -羟基丁酸可以改善心脏功能和结构重塑^[21]。因此,在恩格列净组患者中,升高的血酮体和 β -羟基丁酸水平可以发挥心脏功能保护作用。

综上所述,与 DPP-4 抑制剂西格列汀比较,SGLT2 抑制剂恩格列净可以显著改善 T2DM 患者的心脏脂肪沉积、心功能,增加血酮体,提高胰岛素敏感性,降低心血管疾病并发症发生风险。

参考文献

- [1] WONG N D, SATTAR N. Cardiovascular risk in diabetes mellitus: epidemiology, assessment and prevention [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2023, 20(10): 685-695.
- [2] CHEN S, WANG Q, CHRISTODOULOU A, et al. Sodium glucose cotransporter-2 inhibitor empagliflozin reduces infarct size independently of sodium glucose cotransporter-2 [J]. *Circulation*, 2023, 147(3): 276-279.
- [3] MANOLIS A A, MANOLIS T A, MELITA H, et al. Sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors and cardiac arrhythmias [J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2023, 33(7): 418-428.
- [4] ZOU P, GUO M X, HU J B. Evogliptin for the treatment option for type 2 diabetes: an update of the literature [J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2022, 15(6): 747-757.
- [5] RUAN Z, ZOU H M, LEI Q, et al. Pharmacoeconomic evaluation of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus: a systematic literature review [J]. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*, 2022, 22(4): 555-574.
- [6] 王恩浩,李蜜蜜,梁小婷,等. 心包脂肪在缺血性心脏病中作用及机制的研究进展 [J]. *同济大学学报(医学版)*, 2023, 44(4): 616-622.
- [7] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版) [J]. *中华糖尿病杂志*, 2021, 13(4): 315-409.
- [8] LOPASCHUK G D, 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.
- [9] GABORIT B, ANCEL P, ABDULLAH A E, et al. Effect of empagliflozin on ectopic fat stores and myocardial energetics in type 2 diabetes: the EMPACEF study [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2021, 20(1): 57.
- [10] WANG X H, WU N J, SUN C C, et al. Effects of SGLT-2 inhibitors on adipose tissue distribution in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2023, 15(1): 113.
- [11] LEE S J, LEE K H, OH H G, et al. Effect of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors versus dipeptidyl peptidase 4 inhibitors on cardiovascular function in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease [J]. *J Obes Metab Syndr*, 2019, 28(4): 254-261.
- [12] VERMA S, MAZER C D, YAN A T, et al. Effect of empagliflozin on left ventricular mass in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease: the EMPA-HEART CardioLink-6 randomized clinical trial [J]. *Circulation*, 2019, 140(21): 1693-1702.
- [13] MULVIHILL E E, VARIN E M, USSHER J R, et al. Inhibition of dipeptidyl peptidase-4 impairs ventricular function and promotes cardiac fibrosis in high fat-fed diabetic mice [J]. *Diabetes*, 2016, 65(3): 742-754.
- [14] JACKSON E K, MI Z, GILLESPIE D G, et al. Long-Term Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibition Worsens Hypertension and Renal and Cardiac Abnormalities in Obese Spontaneously Hypertensive Heart Failure Rats [J]. *J Am Heart Assoc*, 2021, 10(6): e020088.
- [15] KIM K J, CHOI J, LEE J, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor compared with sulfonylurea in combination with metformin: cardiovascular and renal outcomes in a propensity-matched cohort study [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2019, 18(1): 28.
- [16] PANDEY A K, BHATT D L, PANDEY A, et al. Mechanisms of benefits of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in heart failure with preserved ejection fraction [J]. *Eur Heart J*, 2023, 44(37): 3640-3651.
- [17] ZHANG N, WANG Y, TSE G, et al. Effect of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on cardiac remodelling: a systematic review and meta-analysis [J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2022, 28(17): 1961-1973.
- [18] MARKETOU M, KONTARAKI J, MARAGKODAKIS S, et al. Effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on cardiac structural and electrical remodeling: From myocardial cytology to cardiometabolism [J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2022, 20(2): 178-188.
- [19] REN C, SUN K, ZHANG Y, et al. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor empagliflozin ameliorates sunitinib-induced cardiac dysfunction via regulation of AMPK-mTOR signaling pathway-mediated autophagy [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 664181.
- [20] DESPRÉS J P, LAMARCHE B, MAURI ÈGE P, et al. Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease [J]. *N Engl J Med*, 1996, 334(15): 952-957.
- [21] HORTON J L, DAVIDSON M T, KURISHIMA C, et al. The failing heart utilizes 3-hydroxybutyrate as a metabolic stress defense [J]. *JCI Insight*, 2019, 4(4): e124079.

(收稿日期:2024-10-08 修回日期:2024-11-28)