

SGLT2 抑制剂对急性心肌梗死后心室重构及炎症的影响：基于糖尿病状态的差异分析

张广太，胡海莹，韩丽英，刘文静，常超

邯郸市第一医院心内科，河北邯郸 056002

【摘要】 钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂（sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors, SGLT2 抑制剂）是近年来备受关注的一类降糖药，越来越多的证据显示它还具有独立于降糖之外的心血管保护效应，尤其在抑制心室重构和调控炎症反应方面。大型临床试验和 Meta 分析显示，无论是否合并糖尿病，SGLT2 抑制剂均可带来一致的心血管获益；糖尿病患者因基线风险更高，可能观察到更大的绝对风险降幅或替代终点改善幅度。本文概述了 SGLT2 抑制剂对急性心肌梗死后心室重构及炎症的影响，比较合并与不合并糖尿病患者间的疗效差异及其可能机制，并结合现有证据提出临床分层应用的建议，以期为该类药物精准使用提供参考。

【关键词】 SGLT2 抑制剂；急性心肌梗死；心室重构；炎症因子；糖尿病

【中图分类号】R542.2 【文献标识码】A 【DOI】

急性心肌梗死（acute myocardial infarction, AMI）临床常见急危重症，死亡率较高^[1]。虽经皮冠状动脉介入治疗可有效开通梗死相关血管，但部分心肌已发生不可逆坏死，极易出现心室重构，导致心力衰竭^[2]。AMI 后心室重构的病理机制包括炎症细胞浸润、细胞外基质降解与沉积在内的修复性反应，而过度的炎症因子释放可促进心肌纤维化与功能障碍^[3]。

SGLT2 抑制剂是一种降糖药，具有抗凋亡、抗炎、抗氧化应激、改善蛋白稳态等多种细胞保护作用，因此，SGLT2 抑制剂“降糖”以外的器官保护作用备受关注^[4]。美国心力衰竭指南将其列入心衰治疗的 I 类推荐^[5]。现有高级别证据显示，SGLT2 抑制剂的心血管获益在糖尿病与非糖尿病患者中方向一致，但糖尿病状态是否影响获益幅度仍存在争议^[6]。因此，本文系统综述 SGLT2 抑制剂对 AMI 后心室重构及炎症的影响，并以糖尿病状态为切入点进行差异分析，旨在为临床治疗策略的优化提供依据。

1 SGLT2 抑制剂对急性心肌梗死后心室重构的疗效

1 对左心室容积和射血分数的影响

SGLT2 抑制剂对 AMI 后左心室容积和射血分数具有改善作用。在心肌梗死模型中，恩格列净治疗 4 周后，左心室收缩末容积（left ventricular end-systolic volume, LVESV）较对照组显著缩小，左心室射血分数（left ventricular ejection fraction, LVEF）明显提升，提示其可有效延缓心室扩张^[7]。临床 EMPA-HEART CardioLink-6 试验发现，合并 2 型糖尿病的冠状动脉疾病患者经恩格列净治疗 6 个月后，左心室质量指数显著下降^[8]。在非糖尿病心肌梗死患者中，一项随机对照试验的亚组分析也观察到达格列净治疗 12 周后 LVEF 的改善趋势^[9]。

1.2 对心肌纤维化和细胞外基质的影响

SGLT2 抑制剂在抑制心肌纤维化和改善细胞外基质方面存在争议。在心肌梗死动物模型中，恩格列净可通过抑制 NF-κB/NLRP3 炎症小体通路，减轻心肌炎症浸润和心肌纤维化^[10]；恩格列净和达格列净还可通过 SIRT6 介导的氧化应激抑制，直接降低心肌成纤维细胞活化及胶原蛋白表达^[11]。在心肌梗死大鼠模型中，恩格列净通过上调心脏 GTP 环化水解酶 1 的表达，改善心肌梗死后的心脏重构，且该作用不依赖于糖尿病状态^[7]。此外，SGLT2 抑制剂还可通过促进梗死心脏 M2 型巨噬细胞极化发挥抗炎与抗纤维化作用^[12]。不过纤维化的逆转需要长期治疗（至少 6-12 个月），而大多数研究随访期较短（3-6 个月），限制了对其长期效应的评估。目前正在进行的 EMPRESS-MI 试验（NCT05020704）将评估恩格列净对心肌梗死后左心室收缩功能障碍患者心脏重构的影响，其探索性分析可能为纤维化逆转提供初步线索和假说^[13]。

1.3 对心肌细胞凋亡和自噬的调节

SGLT2 抑制剂通过调节心肌细胞凋亡和自噬发挥心脏保护作用，其机制涉及多条信号通路。在高糖和缺氧/复氧损伤的心肌细胞模型中，达格列净通过激活 AMPK 信号通路，促进自噬体形成和线粒体自噬，清除受损细胞器，减少心肌细胞凋亡^[14]。在葡萄糖剥夺构建心肌缺血模型中，恩格列净通过 Na⁺/H⁺ 交换体 1 (Na⁺/H⁺ exchanger, NHE1) 活性，调节过度自噬，减少自噬性细胞死亡，从而缩小心肌梗死面积并改善心功能^[15]。在非糖尿病心肌梗死小鼠中，达格列净可通过抑制磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B/雷帕霉素靶蛋白 (phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B/mammalian target of rapamycin, PI3K/AKT/mTOR) 通路，减轻心肌梗死小鼠的心肌细胞凋亡和炎症反应，减轻心肌纤维化，改善心脏功能与不良重构^[16]。另外一项非糖尿病心肌梗死大鼠模型中发现，中等剂量 (1 mg/kg) 的达格列净治疗可显著减少心肌梗死面积，并通过激活磷酸甘油酸变位酶/蛋白磷酸酶/动力蛋白相关蛋白 1 (phosphoglycerate mutase 5/ dynamin-related protein 1, PGAM5/Drp1) 信号通路正常化线粒体分裂，减少心肌细胞凋亡^[17]。这些发现表明，SGLT2 抑制剂通过多靶点调节细胞凋亡和自噬，为心肌梗死后的心脏保护提供了新的治疗策略。

2. SGLT2 抑制剂对急性心肌梗死后炎症的影响

2.1 对促炎因子及全身炎症标志物的调控

SGLT2 抑制剂在 AMI 后炎症反应中具有显著的调控作用，尤其体现在抑制促炎因子及全身炎症标志物方面。一项纳入 23 项随机对照试验、共计 2766 例心血管风险患者的 Meta 分析报告，SGLT2 抑制剂治疗可显著降低肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) (加权均数差-0.63)、白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6) (加权均数差-0.55) 和超敏 C 反应蛋白 (high-sensitivity c-reactive protein, hs-CRP) (标准化均数差-0.21) ^[18]。在急性冠脉综合征患者中，SGLT2 抑制剂辅助治疗 12 个月后，患者的 TNF- α 、IL-6、hs-CRP 水平均显著低于常规治疗组^[19]。在射血分数降低和保留的心力衰竭患者中，SGLT2 抑制剂联合常规治疗同样可降低纤维蛋白原等炎症标志物水平，且该抗炎效应在射血分数降低和保留的心力衰竭两种表型中均可见^[20]。动物实验进一步揭示了其分子机制，在心肌梗死大鼠模型中，达格列净能够显著抑制 CD68+ 巨噬细胞浸润，并降低促炎因子 IL-6、IL-1 β 和 TNF- α 的表达，同时升高抗炎因子 IL-10 的水平^[21]。

2.2 对氧化应激和抗炎-促纤维化平衡的调节

SGLT2 抑制剂能够有效降低氧化应激标志物水平，并增强内源性抗氧化防御系统。在心肌梗死大鼠模型中，达格列净可显著降低心肌细胞中的活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 和丙二醛 (malondialdehyde, MDA) 水平，同时恢复了超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 的活性，从而抑制心肌细胞凋亡^[21, 22]。在糖尿病患者中，达格列净可降低血清 MDA 水平，而 SOD 和谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GSH-Px) 活性升高^[22]。在高血压伴心力衰竭患者中，SGLT2 抑制剂联合新活素治疗同样观察到 MDA 水平下降，而过氧化氢酶 (catalase, CAT) 和 GSH-Px 水平升高^[23]。这些结果表明，SGLT2 抑制剂通过抑制氧化应激，减轻了心肌损伤和纤维化。

SGLT2 抑制剂可上调抗炎因子水平。在糖尿病大血管病变患者中，达格列净治疗后，抗炎因子 IL-4 和 IL-10 的水平显著升高^[22]。此外，SGLT2 抑制剂还可通过促进梗死心脏中 M2 型巨噬细胞极化发挥抗炎和抗纤维化作用^[12]。但这种抗炎作用与潜在的促纤维化效应需要谨慎权衡。例如，转化生长因子- β 1 (transforming growth factor- β 1, TGF- β 1) 虽然具有抗炎特性，但其过度激活是心肌纤维化的关键驱动因素。SGLT2 抑制剂可抑制心脏成纤维细胞活化并减少胶原蛋白分泌，其机制可能与抑制 Wnt/ β -连环蛋白信号通路有关^[24]。因此，SGLT2 抑制剂在发挥抗炎和抗氧化作用的同时，其对纤维化相关因子的精细调控是其心脏保护作用的关键环节。

3. 基于糖尿病状态的疗效差异分析

3.1 糖尿病患者亚组：获益方向一致，效应大小无统计学差异

大型随机对照试验及 Meta 分析的亚组分析显示，无论是否合并糖尿病，SGLT2 抑制剂均可降低心血管死亡或心衰住院风险，交互检验多未提示糖尿病状态存在显著效应修饰^[6, 24, 25]。需要明确的是，EMPEROR-Reduced 和 DAPA-HF 的糖尿病状态亚组交互 P 值均不显著，Usman 等的 Meta 分析亦未发现糖尿病状态对疗效的修饰作用，因此从统计学角度看，糖尿病状态并未改变药物的效应大小；糖尿病患者观察到的更大改善更多源于其基线风险更高、事件率更高，绝对风险降幅相应更大，这与药物对其更有效是两回事^[24, 25]。在合并 2 型糖尿病的 AMI 患者中，SGLT2 抑制剂同样可有效改善左心室功能与重构，且因患者基线炎症水平更高、心室重构更重，其绝对改善幅度可能更大。在炎症因子调控方面，SGLT2 抑制剂治疗后糖尿病患者的 TNF- α 和 IL-6 降幅较非糖尿病患者更为显著。一项 Meta 分析显示，SGLT2 抑制剂可显著降低 IL-6 水平，且 HbA1c 水平越高（反映糖尿病越重），IL-6 降幅越大，提示糖尿病患者可能从 SGLT2 抑制剂的抗炎效应中获得更大的绝对改善^[26]。另一项研究同样证实，SGLT2 抑制剂通过降低尿酸和胰岛素水平发挥抗炎作用，该效应在 T2DM 患者中尤为突出^[27]。机制上，糖尿病状态下的高血糖、胰岛素抵抗和晚期糖基化终末产物积累，使炎症及代谢通路处于更高的基线激活水平，药物改善糖毒性、抑制氧化应激和炎症通路的调控空间随之增大，表现为更大的绝对改善^[28]。临床研究证实，达格列净联合沙库巴曲缬沙坦可显著改善糖尿病合并急性心肌梗死后心力衰竭患者的心肌微灌注和左心室重构，并降低主要不良心血管事件（major adverse cardiovascular events, MACEs）发生率，其机制可能与降低 N 末端脑钠肽前体（n-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP）、生长分化因子-15（growth differentiation factor 15, GDF-15）和 hs-CRP 水平有关^[29]。综上所述，现有证据提示这种差异更可能源于糖尿病患者基线风险更高、代谢紊乱更重所致的绝对效应差异，而非药物作用方向的改变或对糖尿病患者更强的生物学效应。

3.2 非糖尿病患者亚组：获益方向一致，硬终点证据仍需充实

在非糖尿病 AMI 患者中，SGLT2 抑制剂的疗效证据尚不充分，现有研究结论存在差异。DAPA-MI 试验专门纳入 4017 例无糖尿病或慢性心衰的 AMI 患者，结果显示达格列净未显著降低心血管死亡或心衰住院的复合终点，但显著改善了包括新发糖尿病和体重在内的多项心脏代谢结局^[30]。需要指出，DAPA-MI 以心脏代谢结局的胜率作为主要终点，并未以检测心血管死亡或心衰住院差异为目标，因此该结果不能直接解读为达格列净对硬终点无效^[30, 31]。心室重构方面，一项针对 200 例非糖尿病 AMI 患者的前瞻性随机对照试验显示，冠脉 PCI 术后早期联合达格列净治疗 6 个月后，LVEF 显著高于对照组，LVESV 减少幅度更大约 4.6%，但两组 6 个月 MACEs 发生率无显著差异，提示 SGLT2 抑制剂对非糖尿病患者心脏功能的改善作用可能优于临床终点的获益^[32]。炎症方面，一项针对非糖尿病 STEMI 患者的研究证实，恩格列净治疗后 1 个月 TNF- α 和 hs-CRP 水平较对照组显著降低，且 1 周时最大耗氧量显著改善^[33]。

虽然非糖尿病 AMI 患者 SGLT2 抑制剂的获益在不同研究中有所差异，但在心衰试验中证据明确显示其获益与糖尿病状态无关，保护机制独立于血糖水平。EMPEROR-Reduced 试验明确显示，无论是否合并糖尿病，恩格列净均可降低心血管死亡或心衰住院的复合终点风险（HR 0.75，95% CI 0.65–0.86， $P < 0.001$ ）^[24]。DAPA-HF 试验的糖尿病状态亚组分析同样表明，达格列净在非糖尿病患者和糖尿病患者中均有类似获益，效应方向一致^[25]。因此，非糖尿病患者不应排除 SGLT2 抑制剂治疗，但 AMI 急性期应用能否改善远期预后，仍需更大规模的前瞻性研究验证。

SGLT2 抑制剂的心肌保护作用在动物实验中得到验证。一项非糖尿病心肌梗死小鼠模型研究表明，达格列净可改善心脏结构与功能、减轻心肌纤维化、降低炎症因子水平并

减少心肌细胞凋亡，其保护效应与抑制 PI3K/AKT/mTOR 通路相关^[16]。因此，SGLT2 抑制剂的心肌保护作用并非完全依赖降糖效应，而是通过多效性机制共同实现。

3.3 糖尿病状态影响疗效的潜在机制

糖尿病状态对 SGLT2 抑制剂疗效的影响，可能主要不是改变药物作用方向，而是通过糖尿病特有的代谢微环境使 AMPK、mTOR、NLRP3 炎症小体和 NF-κB 等通路处于预激活状态，为药物干预提供更大的调控空间，这才是糖尿病患者获益幅度差异分析应关注的核心。首先，高血糖和胰岛素抵抗可上调肾脏近端小管中 SGLT2 的表达^[34]；糖尿病状态下线粒体活性氧过量生成，NLRP3 炎症小体及 p65/NF-κB 等炎症通路基线激活增强，IL-1β 和 IL-6 等促炎细胞因子分泌增加。SGLT2 抑制剂可抑制上述炎症通路，减少促炎细胞因子分泌^[35]；糖尿病患者的炎症通路基线活性更高，同等剂量的 SGLT2 抑制剂即可产生更明显的绝对抑制幅度。其次，胰岛素抵抗状态下 AMP 活化蛋白激酶（AMP-activated protein kinase, AMPK）活性受抑，SGLT2 抑制剂通过促进尿糖排泄模拟“能量匮乏”状态，使 AMP/ATP 比值升高，可更强力地恢复 AMPK 及其下游过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子 1（peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator 1, PGC-1）信号轴，增强自噬与线粒体生物合成^[36]。最后，SGLT2 抑制剂可降低胰岛素/胰高血糖素比值，促使肝脏生成 β-羟基丁酸，改善衰竭心肌的能量代谢效率，发挥抗炎、抗氧化及抗纤维化效应^[37, 38]。需要强调的是，上述机制更多反映糖尿病状态带来的基线通路激活程度差异，而非药物获得全新的作用靶点；因此糖尿病患者观察到的更大改善更可能是绝对效应差异，尚不能据此推断其生物学获益强于非糖尿病患者。

如图 1 所示，SGLT2 抑制剂对 AMI 后心室重构的保护作用可沿两条通路理解：上方经 AMPK/PGC-1α 信号轴促进线粒体自噬与能量代谢重编程，对应 1.3 节所述自噬调节机制；下方经抑制 NLRP3 炎症小体及 NF-κB 通路、减少促炎细胞因子释放，对应 2.1 节所述炎症调控机制，两条通路共同抑制心肌细胞凋亡、炎症和纤维化，最终决定心室重构结局。

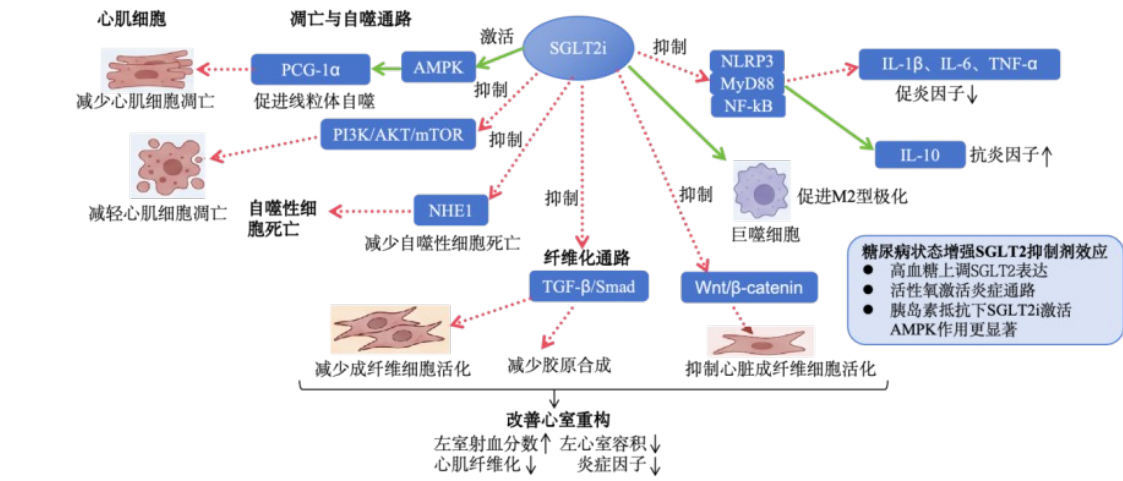


图 1 SGLT2i 调节心肌梗死后心室重构的分子机制

Fig.1 Molecular mechanisms of SGLT2 inhibitors in regulating ventricular remodeling after myocardial infarction

3.4 对差异证据的批判性思考

上述证据提示，SGLT2 抑制剂对 AMI 后心室重构及炎症的获益在糖尿病与非糖尿病患者中方向一致，糖尿病状态主要影响效应幅度而非效应是否存在^[6, 24, 25]。对这一差异仍需保持谨慎：其一，糖尿病患者基线心室重构更重、炎症水平更高，相同机制下可获得更大的绝对改善空间，即观察到的差异可能部分来自基线依赖或统计上的回归稀释效应，而非糖

尿病特有的生物学靶点；其二，非糖尿病患者中替代终点（如 LVEF、LVESV、NT-proBNP 及炎症标志物）改善而硬终点差异不显著，可能与样本量、随访时间和事件率较低有关，DAPA-MI 等试验并非按检测硬终点差异进行效能设计，因此不能据此否定其临床获益^[30, 31]；其三，现有大型试验的亚组交互检验多未达到统计学显著性，糖尿病状态调节效应目前更多停留在假说层面，有待预设糖尿病分层的 AMI 前瞻性研究进一步验证^[6]。进一步看，回归稀释效应与基线依赖的解释可能更贴近证据本质：交互检验未提示糖尿病状态存在显著的效应修饰，意味着观察到的差异并不支持药物作用于糖尿病特有靶点而产生更强生物学效应的假说。当两组相对风险降幅相近时，基线事件率更高的一组必然表现为更大的绝对风险降幅，这种“高基线风险带来更大绝对改善”的规律与向均数回归效应在统计上是可预期的，并不需要以更强的药效来解释。相反，若将糖尿病患者更大的绝对获益解读为药物对其更有效，则与交互 P 值不显著的证据相矛盾。因此，目前证据更倾向于支持统计假象与绝对效应差异的解释，而药物作用于糖尿病特有靶点的真实生物学差异虽不能完全排除，但尚缺乏直接证据，仍需预设分层的随机对照试验加以判别。

4. 现有证据的局限性与未来方向

目前，专门针对 AMI 患者中糖尿病状态差异进行预设分层的前瞻性研究仍然匮乏，现有证据主要来自大型随机对照试验的亚组分析，无法完全排除混杂偏倚。方法学方面，多数研究样本量偏小（通常 <200 例）、随访期较短（3-6 个月），难以评估长期疗效和安全性。另外，炎症因子检测方法缺乏标准化，不同检测平台间的一致性不足可能影响结果的横向比较^[39]。此外，目前 SGLT2 抑制剂在 ACS 急性期应用的安全性与疗效证据仍不充分，需要进一步研究^[40]。未来应开展预设糖尿病分层的 AMI 患者的前瞻性研究，采用心脏磁共振等精准影像学手段，结合 GDF-15、可溶性 ST2 等新型生物标志物动态评估心室重构与炎症演变^[13]，整合多组学策略深入解析疗效差异的分子机制，延长随访至 1-2 年充分评价长期疗效与安全性^[41]。

5. 临床意义

对于合并 2 型糖尿病的 AMI 患者，建议在标准治疗（包括双联抗血小板、他汀类药物及 β 受体阻滞剂等）的基础上优先加用 SGLT2 抑制剂，最大化抗重构和抗炎获益。用药时机建议在血流动力学稳定后尽早启动，现有证据支持 PCI 后 24-72 h 内启动的安全性，通常可于发病后 24-48 h 实施，启动后注意监测肾功能、酮体水平。若出现恶心、呕吐或原因不明的代谢性酸中毒，应及时排查糖尿病酮症酸中毒（diabetic ketoacidosis, DKA）并停用该类物质^[42, 43]。对于非糖尿病 AMI 患者，现有证据提示其心脏保护作用独立于降糖效应，且心衰试验显示获益与糖尿病状态无关^[44]，故不应将其仅限于 LVEF < 40% 或大范围梗死的患者 LVEF < 40% 或大范围梗死的患者；对于合并心力衰竭、左心室收缩功能障碍或 LVEF < 40% 等高危情形的患者，可优先考虑在住院期间启动。需注意 AMI 患者急性期遇到禁食、脱水或手术应激时，有正常血糖酮症酸中毒风险，启动后 48 h 内应密切监测血酮^[45]。上述非糖尿病患者的用药建议主要基于病理生理机制和亚组分析，属于专家建议，尚需前瞻性研究进一步验证。SGLT2 抑制剂应整合到 AMI 多学科综合管理中，结合动态心功能评估和炎症标志物监测，实现个体化治疗。

6. 结论

SGLT2 抑制剂在 AMI 后具有明确的抗心室重构和抗炎效应。现有最高级别证据显示，其心血管获益在糖尿病与非糖尿病患者中方向一致，交互检验多未提示糖尿病状态存在显著效应修饰；合并 2 型糖尿病患者因基线炎症水平更高、糖毒性及胰岛素抵抗的改善空间更大，可能观察到更大的绝对风险降幅或替代终点改善幅度，但各亚组的效应大小并无统计学差异，并非获益方向的改变或获益强度的增加。非糖尿病患者也有独立于降糖的心脏保护作用，尤其体现在改善心室重构及心脏代谢结局等替代终点方面。现有证据主要来源于亚组分析和观察性研究，样本量、随访期及检测方法的标准化程度均有限，需预设糖尿病分层的前瞻性随机对照试验进一步验证。临床实践中，合并糖尿病患者应优先推荐使用；

非糖尿病患者可结合高危因素和专家建议个体化选择，并通过多学科协作与动态监测优化治疗策略。

参考文献

- [1] Shahandeh N, Dai X, Jaski B, et al. Mortality differences among patients with in-hospital ST-elevation myocardial infarction [J]. Clin Cardiol, 2020, 43(12): 1555–1561.
- [2] Vora K P, Kumar A, Krishnam M S, et al. Microvascular obstruction and intramyocardial hemorrhage in reperfused myocardial infarctions: pathophysiology and clinical insights from imaging [J]. JACC Cardiovasc Imaging, 2024, 17(7): 795–810.
- [3] Zhang H, Dhalla N S. The role of pro-inflammatory cytokines in the pathogenesis of cardiovascular disease [J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(2): 1082.
- [4] 陈勇, 曹晋, 罗玲, 等. 钠-葡萄糖协同转运蛋白-2 抑制剂对心血管系统作用机制的研究进展 [J]. 上海医学, 2022, 45(8): 577–581.
- [5] Heidenreich P A, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines[J]. J Am Coll Cardiol, 2022, 79(17): e263-e421.
- [6] Usman M S, Bhatt D L, Hameed I, et al. Effect of SGLT2 inhibitors on heart failure outcomes and cardiovascular death across the cardiometabolic disease spectrum: a systematic review and meta-analysis [J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2024, 12(7): 447–461.
- [7] Asensio Lopez M D C, Lax A, Hernandez Vicente A, et al. Empagliflozin improves post-infarction cardiac remodeling through GTP enzyme cyclohydrolase 1 and irrespective of diabetes status [J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 13553.
- [8] 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.
- [9] Dayem K A, Younis O, Zarif B, et al. Impact of dapagliflozin on cardiac function following anterior myocardial infarction in non-diabetic patients - DACAMI (a randomized controlled clinical trial) [J]. Int J Cardiol, 2023, 379: 9–14.
- [10] Yan Q, Xiao J, Yu C, et al. Empagliflozin attenuates elaidic acid-exacerbated cardiac dysfunction post-myocardial infarction via suppression of the NF- κ B/NLRP3 pathway [J]. Front Cardiovasc Med, 2026, 13: 1765915.
- [11] Ma H X, Wu K, Dong F H, et al. Effects of empagliflozin and dapagliflozin in alleviating cardiac fibrosis through SIRT6-mediated oxidative stress reduction [J]. Sci Rep, 2024, 14(1): 30764.
- [12] Lee T M, Chang N C, Lin S Z. 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.

- [13] Carberry J, Petrie M C, Lee M M Y, et al. Empagliflozin to prevent progressive adverse remodelling after myocardial infarction (EMPRESS-MI): rationale and design [J]. *ESC Heart Fail*, 2024, 11(4): 2001–2012.
- [14] Tu W, Li L, Yi M, et al. Dapagliflozin attenuates high glucose-and hypoxia/reoxygenation-induced injury via activating AMPK/mTOR-OPA1-mediated mitochondrial autophagy in H9c2 cardiomyocytes [J]. *Arch Physiol Biochem*, 2024, 130(6): 649–659.
- [15] Jiang K, Xu Y, Wang D, et al. Cardioprotective mechanism of SGLT2 inhibitor against myocardial infarction is through reduction of autosis [J]. *Protein Cell*, 2022, 13(5): 336–359.
- [16] Wang K, Li Z, Sun Y, et al. Dapagliflozin improves cardiac function, remodeling, myocardial apoptosis, and inflammatory cytokines in mice with myocardial Infarction [J]. *J Cardiovasc Transl Res*, 2022, 15(4): 786–796.
- [17] Fan Z G, Xu Y, Chen X, et al. Appropriate dose of dapagliflozin improves cardiac outcomes by normalizing mitochondrial fission and reducing cardiomyocyte apoptosis after acute myocardial infarction [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2022, 16: 2017–2030.
- [18] 杨小凤, 王林江, 陈颖, 等. SGLT2 抑制剂对心血管风险患者炎症因子水平影响的 Meta 分析 [J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2025, 17(2): 153–160.
- [19] 李家海, 石林, 曾凡鹏, 等. 钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂辅助治疗急性冠状动脉综合征临床观察 [J]. *中国药业*, 2024, 33(15): 87–91.
- [20] Arvunescu A M, Ionescu R F, Dumitrescu S I, et al. The real-world anti-inflammatory effect of SGLT2i in patients with chronic heart failure[J]. *J Med Life*, 2025, 18(2): 155-164.
- [21] Xu M, Feng Y, Xing X, et al. Dapagliflozin attenuates post-infarction fibrosis via cardiomyocyte protection and fibroblast inhibition [J]. *Life Sci*, 2025, 383: 124083.
- [22] 周书敏, 张洋. 钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂治疗糖尿病大血管病变的临床疗效 [J]. *中国药物经济学*, 2023, 18(10): 49–52,57.
- [23] Eshraghi A, Khalesi S, Amini K, et al. Empagliflozin ameliorates the oxidative stress profile in type 2 diabetic patients with heart failure and reduced ejection fraction: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. *Rev Recent Clin Trials*, 2025, 20(2): 167-179.
- [24] Packer M, Anker S D, Butler J, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(15): 1413–1424.
- [25] McMurray J J V, Solomon S D, Inzucchi S E, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction [J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(21): 1995–2008.
- [26] Gohari S, Ismail-Beigi F, Mahjani M, et al. The effect of sodium-glucose co-transporter-2 (SGLT2) inhibitors on blood interleukin-6 concentration: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *BMC Endocr Disord*, 2023, 23(1): 257.
- [27] La Grotta R, de Candia P, Olivieri F, et al. Anti-inflammatory effect of SGLT-2 inhibitors via uric acid and insulin [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2022, 79(5): 273.

- [28] Zhang J, Zhang F, Ge J. SGLT2 inhibitors protect cardiomyocytes from myocardial infarction: a direct mechanism? [J]. *Future Cardiol*, 2022, 18(11): 867–882.
- [29] Lv Y, Luo W J. Dapagliflozin and sacubitril on myocardial microperfusion in patients with post-acute myocardial infarction heart failure and type 2 diabetes [J]. *World J Clin Cases*, 2024, 12(22): 5008–5015.
- [30] James S, Erlinge D, Storey R F, et al. Dapagliflozin in myocardial infarction without diabetes or heart failure [J]. *NEJM Evid*, 2024, 3(2): EVIDoa2300286.
- [31] James S, Erlinge D, Storey R F, et al. Rationale and design of the DAPA-MI trial: dapagliflozin in patients without diabetes mellitus with acute myocardial infarction [J]. *Am Heart J*, 2023, 266: 188–197.
- [32] Salem H S E, El-Mawardy R M, Zahran M E, et al. Early dapagliflozin in non-diabetic acute myocardial infarction patients post-PCI: effects on cardiovascular outcomes and left ventricular remodeling (EARLY DAPA-AMI) [J]. *J Saudi Heart Assoc*, 2025, 37(4): 9.
- [33] Li H, Qin X, Zhang L, et al. Effect of SGLT2 inhibitors on inflammatory markers and oxygen consumption in non-diabetic patients with STEMI undergoing primary PCI: a parallel design single blind controlled trial [J]. *Heart Lung*, 2025, 73: 174–179.
- [34] Vallon V, Thomson S C. Targeting renal glucose reabsorption to treat hyperglycaemia: the pleiotropic effects of SGLT2 inhibition [J]. *Diabetologia*, 2017, 60(2): 215–225.
- [35] Quagliariello V, De Laurentiis M, Rea D, et al. The SGLT-2 inhibitor empagliflozin improves myocardial strain, reduces cardiac fibrosis and pro-inflammatory cytokines in non-diabetic mice treated with doxorubicin [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2021, 20(1): 150.
- [36] Safaie N, Masoumi S, Alizadeh S, et al. SGLT2 inhibitors and AMPK: the road to cellular housekeeping? [J]. *Cell Biochem Funct*, 2024, 42(1): e3922.
- [37] Nielsen R, Møller N, Gormsen L C, et al. Cardiovascular effects of treatment with the ketone body 3-hydroxybutyrate in chronic heart failure patients [J]. *Circulation*, 2019, 139(18): 2129–2141.
- [38] 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.
- [39] Weiss N, Vierbaum L, Kremser M, et al. Longitudinal evaluation of manufacturer-specific differences for high-sensitive CRP EQA results [J]. *Front Mol Biosci*, 2024, 11: 1401405.
- [40] Karakasis P, Fragakis N, Kouskouras K, et al. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in patients with acute coronary syndrome: a modern cinderella? [J]. *Clin Ther*, 2024, 46(11): 841–850.
- [41] Ponzoni M, Rea F, Corrao G, et al. Long-term effectiveness of SGLT2 inhibitors in type 2 diabetes patients with myocardial injury: a population-based study [J]. *Heart Lung*, 2025, 73: 236–242.
- [42] Von Lewinski D, Kolesnik E, Aziz F, et al. Timing of SGLT2i initiation after acute myocardial infarction [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2023, 22(1): 269.

- [43] Farhan M, Patel T, Almarouj D, et al. Early in-hospital initiation of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors after ST-elevation myocardial infarction: a clinical review of hemodynamic and renal safety [J]. *Rev Cardiovasc Med*, 2026, 27(4): 48560.
- [44] Suciu I M, Luca S A, Crişan S, et al. Do SGLT2 inhibitors improve cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome regardless of diabetes? a systematic review and meta-analysis [J]. *Medicina (Kaunas)*, 2025, 61(10): 1866.
- [45] Garg R, Sood N, Bansal O, et al. Euglycemic ketoacidosis associated with SGLT-2 inhibitors in non-diabetic patients-a narrative review [J]. *J Gen Intern Med*, 2025, 40(2): 437–442.