

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2023.16.013

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20230529.1547.016\(2023-05-30\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20230529.1547.016(2023-05-30))

恩格列净对急性心肌梗死患者心功能和外周血单核细胞极化的影响*

陈芯蕊¹,于长青¹,殷建¹,涂植涛¹,刘大伟¹,邓资翔¹,张微微²,殷跃辉³,闫庆凯^{1△}

(1. 重庆医科大学附属璧山医院心血管内科 402760; 2. 陆军特色医学中心心血管内科, 重庆 400042; 3. 重庆医科大学附属第二医院心血管内科 400010)

[摘要] 目的 探讨恩格列净对心肌梗死后心脏保护作用及可能的作用机制。方法 选取 2018 年 1 月至 2021 年 1 月重庆医科大学附属璧山医院的心肌梗死患者 800 例作为研究对象,将患者分为对照组和试验组,各 400 例。在标准治疗基础上,试验组患者入院后加用恩格列净 10 mg 治疗,每天 1 次;对照组患者则被给予安慰剂治疗,干预时间为 24 周。检测并记录患者治疗前后空腹血糖(FPG)、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白(HDL)、低密度脂蛋白(LDL)、血清肌酐(Cr)、氨基末端脑钠肽前体(NT-proBNP)、美国纽约心脏病学会(NYHA)心功能分级、心脏结构及功能评定。记录治疗期间的不良反应发生率。采用酶联免疫吸附试验测定治疗前后血清白细胞介素(IL)-1 β 、IL-6、IL-10、精氨酸酶 1(Arg1)水平,评估恩格列净对外周血单核细胞极化的影响。结果 对照组治疗后 HDL 水平增加,NT-proBNP、NYHA 心功能分级及左室射血分数(LVEF)可见明显改善($P < 0.05$),而 FPG、TG、TC、LDL、Cr 水平均无明显变化($P > 0.05$);试验组治疗后 TG、TC、LDL 水平较治疗前降低,HDL 水平较治疗前增加,NT-proBNP、NYHA 心功能分级及 LVEF 亦明显改善($P < 0.05$)。治疗后,试验组 TG、TC、LDL、NT-proBNP 较对照组明显降低,LVEF 较对照组明显升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组治疗后血清 IL-1 β 、IL-6 水平均较治疗前降低,且试验组治疗后两项指标低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);对照组治疗前后血清 IL-10 与 Arg1 水平无明显改变($P > 0.05$),而试验组治疗后血清 IL-10 与 Arg1 水平较治疗前提高($P < 0.05$)。对照组治疗后外周血单核细胞 iNOS、Arg1 及 Mgl2 mRNA 表达水平无明显差异($P > 0.05$);试验组治疗后外周血单核细胞 iNOS mRNA 较治疗前和对照组治疗后明显下降,而 Arg1 及 Mgl2 mRNA 较治疗前和对照组治疗后明显升高($P < 0.05$)。在治疗期间,两组不良反应发生率均为 4%,差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 恩格列净可能通过影响急性心肌梗死后 IL-10、Arg1 等炎症细胞因子分泌,促进外周血单核细胞向 M2 型巨噬细胞分化,促使心功能恢复。

[关键词] 恩格列净;心肌梗死;心功能;单核细胞极化**[中图分类号]** R541**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2023)16-2471-06

Effect of empagliflozin on cardiac function and peripheral blood monocyte polarization in patients with acute myocardial infarction*

CHEN Xinrui¹, YU Changqing¹, YIN Jian¹, TU Zhitao¹, LIU Dawei¹, DENG Zixiang¹,
ZHANG Weiwei², YIN Yuehui³, YAN Qingkai^{1△}

(1. Department of Cardiovascular Medicine, Bishan Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 402760, China; 2. Department of Cardiovascular Medicine, Army Medical Center of PLA, Chongqing 400042, China; 3. Department of Cardiovascular Medicine, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China)

[Abstract] **Objective** To explore the protective effect and possible mechanism of empagliflozin on the heart after myocardial infarction. **Methods** A total of 800 patients with myocardial infarction in Bishan Hospital of Chongqing Medical University from January 2018 to January 2021 were recruited as the research objects, and the patients were randomly divided into the control group and the experimental group, with 400 patients in each group. Based on standard treatment, the experimental group received empagliflozin 10 mg, once a

* 基金项目:重庆市科卫联合医学科研面上项目(2021MSXM148)。 作者简介:陈芯蕊(1996-),住院医师,硕士,主要从事高血压及冠心病发病机制研究。 △ 通信作者, E-mail:500386650@qq.com。

day after admission, and the control group was given a placebo, follow-up for 24 weeks. The fasting plasma glucose (FPG), triglycerides (TG), total cholesterol (TC), high-density lipoprotein (HDL), low-density lipoprotein (LDL), creatinine (Cr), N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP), cardiac function classification of New York Heart Association (NYHA) and cardiac structure and function evaluation were detected and recorded before and after treatment. The incidence of adverse reactions during treatment was recorded. The levels of serum interleukin (IL)-1 β , IL-6, IL-10, Arginase 1 (Arg1) were measured by enzyme-linked immunosorbent assay before and after treatment to evaluate the effect of empagliflozin on the peripheral blood monocyte polarization. **Results** The control group's HDL level was higher than before treatment. Meanwhile, the NT-proBNP, NYHA cardiac function grade and LVEF had significant improvement ($P < 0.05$), but the levels of FPG, TG, TC, LDL and Cr were not significantly changed ($P > 0.05$). After treatment, the levels of TG, TC and LDL in the experimental group decreased, HDL increased, NT-proBNP, NYHA cardiac function classification and LVEF improved significantly ($P < 0.05$). And TG, TC, LDL and NT-proBNP in the experimental group were significantly lower than those in the control group, and LVEF was significantly higher than that in the control group after treatment, with statistical significance ($P < 0.05$). After treatment, the serum levels of IL-1 β and IL-6 in the two groups were lower than those before treatment, and the two indexes in the experimental group were lower than those in the control group, with statistical significance ($P < 0.05$). The levels of serum IL-10 and Arg1 in the control group did not change significantly before and after treatment ($P > 0.05$), while the levels of serum IL-10 and Arg1 in the experimental group increased after treatment ($P < 0.05$). There was no significant difference in the expression levels of iNOS, Arg1, and Mgl2 mRNA in peripheral blood monocyte in the control group after treatment ($P > 0.05$). After treatment, the iNOS mRNA of peripheral blood monocyte in the experimental group decreased significantly, while the Arg1 and Mgl2 mRNA increased significantly ($P < 0.05$). During the treatment period, the incidence of adverse reactions in both groups was 4%, with no statistical significance ($P > 0.05$). **Conclusion** Empagliflozin may promote the differentiation of peripheral blood monocyte into M2-type macrophages by affecting the secretion of inflammatory cytokines such as IL-10 and Arg1 after acute myocardial infarction, and promote the recovery of cardiac function.

[**Key words**] empagliflozin; myocardial infarction; cardiac function; monocyte polarization

心血管疾病 (cardiovascular diseases, CVD) 已成为全球最大的公共卫生问题, 并带来巨大的社会经济负担。我国 CVD 患病人数约为 3.3 亿, 急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 是 CVD 的严重类型, 是 CVD 疾病引起死亡的最主要原因^[1-3]。尽管介入和溶栓治疗能够降低 AMI 致死率, 但复流后可能造成心肌缺血再灌注损伤, 并募集大量炎症细胞, 引起炎症级联反应^[4]。

单核细胞对微环境的变化十分敏感, 在心肌梗死后局部炎症细胞因子的刺激下可向促进炎症的 M1 型巨噬细胞或抑制炎症的 M2 型巨噬细胞分化, 而 M2 型巨噬细胞通过分泌大量白细胞介素 (interleukin, IL)-10 及精氨酸酶 1 (Arginine 1, Arg1) 等细胞因子进行抗炎反应, 促进细胞基质生成、心肌组织修复、血管新生等过程^[5-8]。研究发现, 使用钠-葡萄糖转运体 2 抑制剂 (sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor, SGLT2i) 恩格列净能够抑制细胞糖酵解作用, 促进全身游离脂肪酸动员和细胞脂肪酸利用^[9-10], 而 M2 型巨噬细胞主要通过线粒体脂肪酸氧化提供能

量, 提示 SGLT2i 可能通过调控能量代谢影响 M2 型巨噬细胞作用。SGLT2i 相关临床试验显示, 非糖尿病的心力衰竭患者使用 SGLT2i 同样能够减少不良心血管事件; 亚组分析结果显示, 无论是否合并糖尿病, 无论心力衰竭的发病原因, SGLT2i 使用的心血管获益一致^[11-12]。动物实验发现, 在非糖尿病模型中使用 SGLT2i 能够改善心肌梗死后心功能, 降低心肌梗死后致死率^[13-14]。既往认为 SGLT2i 是降糖药物, 但目前发现 SGLT2i 在心力衰竭、心肌梗死等 CVD 中具有明确的保护作用, 具体机制尚不清楚。因此, 本研究通过观察恩格列净对心肌梗死患者心功能、血清炎症因子和外周血 M2 型巨噬细胞的影响, 探讨其心肌梗死后心脏保护作用及可能作用机制, 现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

按照纳入和排除标准, 选取重庆医科大学附属璧山医院 2018 年 1 月至 2021 年 1 月 800 例 AMI 住院患者作为研究对象。纳入标准: (1) 年龄 > 18 岁; (2)

符合 AMI 诊断标准,包括临床症状及冠状动脉造影检查等,患者入院后接受标准药物治疗或经皮冠状动脉介入治疗;(3)基线时美国纽约心脏病学会(New York heart association, NYHA)心功能分级 I ~ III 级;(4)肾小球滤过率(eGFR)≥45 mL · min⁻¹ · 1.73 m⁻²;(5)体重指数(BMI)≤35 kg/m²。排除标准:(1)存在先天性心脏病、瓣膜性心脏病、心肌病、结缔组织疾病、恶性肿瘤、全身感染、活动性肝病或肝功能不全、严重肾功能损伤者、甲状腺功能减退症等;(2)病情危重需进行紧急抢救、生命体征不平稳(包括 NYHA 心功能分级 IV 级)、意识障碍或无法进行言语沟通交流者。由临床医师向患者说明恩格列净前期研究结果、适应证及可能存在的不良反应,并按 1 : 1 比例分入试验组(n=400)及对照组(n=400)。对照组中,男 184 例、女 216 例,年龄 51~75 岁;观察组中,男 224 例、女 176 例;年龄 51~75 岁。所有患者均签署知情同意书,自愿将临床资料、影像资料及服药情况录入本研究记录册(隐藏个人信息,如姓名、住院号等),且患者在研究期间任何时间均有权退出。两组患者基线年龄、危险因素(高血压、高脂血症、糖尿病、吸烟)及并发症(冠心病)等情况比较,差异均无统计学意义(P>0.05),见表 1。

表 1 两组患者治疗前一般资料比较

项目	对照组 (n=400)	试验组 (n=400)	t/χ ²	P
年龄(̄x±s,岁)	65.7±12.3	64.9±13.2	0.887	0.376
高血压[n(%)]	354(88.50)	343(85.75)	1.348	0.246
高脂血症[n(%)]	224(56.00)	218(54.50)	0.182	0.670
糖尿病[n(%)]	186(46.50)	175(43.75)	0.611	0.435
吸烟[n(%)]	211(52.75)	225(56.25)	0.988	0.320
冠心病[n(%)]	332(83.00)	316(79.00)	2.079	0.144

1.2 方法

1.2.1 药物治疗方案

所有纳入对象按照美国心脏学会/美国心脏病协会治疗指南,以就诊时间及危险分层进行调脂、抗凝、抗血小板治疗,无禁忌证应用 β-受体阻滞、血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素 II 受体拮抗剂、硝酸酯类等药物,同时治疗及随访期间患者需被告知配合饮食控制及运动,存在其他基础疾病患者进行相应治疗。在标准治疗基础上,试验组患者在入院后加用恩格列净(欧唐静,德国勃林格殷格翰公司)10 mg 治疗,每天 1 次,干预时间为 24 周;对照组患者则采用安慰剂(外形、颜色及气味等与恩格列净非常相似)治疗,每天 1 次,干预时间为 24 周。

1.2.2 观察指标

1.2.2.1 基本数据及指标

记录所有纳入对象的基本数据,包括性别、年龄等;检测并记录纳入对象接受恩格列净/安慰剂治疗前后空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)、甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、高密度脂蛋白(high-density lipoprotein, HDL)、低密度脂蛋白(low-density lipoprotein, LDL)、血清肌酐(creatinine, Cr)变化情况。

1.2.2.2 心脏功能相关指标

检测纳入对象接受恩格列净/安慰剂治疗前后氨基末端脑钠肽前体(N-terminal brain natriuretic peptide, NT-proBNP)、NYHA 心功能分级^[15]、心脏结构及功能评定。左心室功能分级:采用超声心动图心脏功能分级^[16]。

1.2.2.3 血清炎症因子水平

分别于治疗前后采集空腹静脉血 3 mL,采用酶联免疫吸附试验测定血清 IL-1β、IL-6、IL-10、Arg1 水平,具体操作依据试剂盒说明书进行。

1.2.2.4 外周血 3 种 mRNA 水平

检测外周血单核细胞中一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)、Arg1 及巨噬细胞半乳糖型凝集素 2 (macrophage galactose-type lectin 2, Mgl2)mRNA 水平。荧光定量聚合酶链式反应(polymerase chain reaction, PCR)检测方法分别取两组患者治疗前后静脉血 3 mL,置于乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝管中,使用人外周血淋巴细胞分离液试剂盒分离单核细胞。采用 Trizol 法抽提总 RNA、测定 RNA 浓度,逆转录后进行荧光定量 PCR 检测目的基因表达。以 GAPDH 为内参基因,计算各组目的基因的 2^{-ΔΔCT} 值。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 26.0 统计学软件进行数据处理。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;非正态分布的计量资料以 M(Q1, Q3)表示,组间比较采用秩和检验。计数资料以频数或百分比表示,组间比较采用 χ² 检验。以 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者治疗前、后主要指标变化情况

对照组治疗后 HDL 水平较治疗前增加,NT-proBNP、NYHA 心功能分级及左室射血分数(LVEF)较治疗前明显改善(P<0.05),而 FPG、TG、TC、LDL、Cr 水平较治疗前无明显变化(P>0.05)。试验组治疗后 TG、TC、LDL 水平较治疗前降低,HDL 水平较治疗前增加,且 NT-proBNP、NYHA 心功能分级及 LVEF 较治疗前明显改善(P<0.05)。

试验组治疗后 TG、TC、LDL、NT-proBNP 较对照组治疗后明显降低, LVEF 较对照组治疗后明显改善 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.2 两组患者治疗前、后血清炎症指标变化情况

对照组治疗后血清 IL-1 β 和 IL-6 水平较治疗前降低 ($P < 0.05$), 而 IL-10 与 Arg1 较治疗前无明显改

变 ($P > 0.05$)。试验组治疗后血清 IL-1 β 和 IL-6 水平较治疗前明显降低, IL-10 与 Arg1 水平较治疗前明显升高 ($P < 0.05$)。试验组治疗后血清 IL-1 β 和 IL-6 水平低于对照组治疗后, IL-10 与 Arg1 水平高于对照组治疗后 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 2 两组患者治疗前、后主要指标变化情况 ($\bar{x} \pm s, n = 400$)

组别	FPG (mmol/L)	TG (mmol/L)	TC (mmol/L)	HDL (mmol/L)	LDL (mmol/L)	Cr (μ mol/L)	NT-proBNP (ng/L)	NYHA 心功能分级	LVEF (%)
对照组									
治疗前	6.38 \pm 2.04	1.85 \pm 0.92	4.78 \pm 1.23	1.26 \pm 0.22	2.72 \pm 0.55	126.50 \pm 17.60	3 347.00 \pm 180.40	2.36 \pm 1.12	47.95 \pm 7.88
治疗后	6.23 \pm 1.04	1.80 \pm 0.72	4.68 \pm 0.83	1.40 \pm 0.20	2.59 \pm 0.95	124.90 \pm 18.60	1 154.00 \pm 253.40	1.80 \pm 1.52	58.76 \pm 8.76
<i>t</i>	1.310	0.856	1.348	9.417	2.369	1.250	141.200	5.932	18.350
<i>P</i>	0.191	0.392	0.178	<0.001	0.018	0.212	<0.001	<0.001	<0.001
试验组									
治疗前	6.35 \pm 2.34	1.82 \pm 1.02	4.84 \pm 1.53	1.29 \pm 0.24	2.74 \pm 0.65	124.10 \pm 21.50	3 371.00 \pm 196.30	2.49 \pm 2.22	47.26 \pm 7.38
治疗后	6.25 \pm 0.61	1.64 \pm 0.81	4.49 \pm 1.23	1.39 \pm 0.32	2.24 \pm 0.91	123.90 \pm 23.10	1 045.00 \pm 213.40	1.74 \pm 0.92	64.12 \pm 7.96
<i>t</i>	0.827	2.764	3.566	5.000	8.942	0.127	160.400	6.242	31.060
<i>P</i>	0.408	0.006	<0.001	<0.001	<0.001	0.899	<0.001	<0.001	<0.001
<i>t</i> ^a	0.193	0.437	0.611	1.843	0.470	0.173	1.800	1.046	1.278
<i>P</i> ^a	0.847	0.662	0.541	0.066	0.639	0.085	0.072	0.296	0.202
<i>t</i> ^b	0.332	2.953	2.561	0.530	5.321	0.674	6.567	0.675	9.057
<i>P</i> ^b	0.740	0.003	0.011	0.596	<0.001	0.500	<0.001	0.500	<0.001

^a: 两组治疗前比较; ^b: 两组治疗后比较。

表 3 两组患者治疗前、后血清炎症指标变化情况 ($n = 400$)

组别	IL-1 β ($\bar{x} \pm s, \text{ng/L}$)	IL-6($\bar{x} \pm s, \text{ng/L}$)	IL-10($\bar{x} \pm s, \text{ng/L}$)	Arg1 [$M(Q1, Q3), \text{ng/mL}$]
对照组				
治疗前	49.18 \pm 10.93	29.22 \pm 6.41	24.80 \pm 10.22	11.03(4.68, 13.45)
治疗后	31.64 \pm 9.36	12.65 \pm 7.11	23.80 \pm 11.89	10.84(4.50, 13.46)
<i>t/Z</i>	24.380	34.620	1.276	1.959
<i>P</i>	<0.001	<0.001	0.203	0.050
试验组				
治疗前	50.28 \pm 9.56	29.34 \pm 6.64	24.10 \pm 10.82	10.96(3.80, 14.89)
治疗后	27.58 \pm 10.13	11.65 \pm 7.11	28.00 \pm 12.48	12.47(7.34, 15.64)
<i>t/Z</i>	32.590	36.370	4.722	-4.651
<i>P</i>	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
<i>t/Z</i> ^a	1.515	0.260	0.941	0.184
<i>P</i> ^a	0.130	0.795	0.347	0.854
<i>t/Z</i> ^b	5.887	1.989	4.873	-6.426
<i>P</i> ^b	<0.001	0.047	<0.001	<0.001

^a: 两组治疗前比较; ^b: 两组治疗后比较。

2.3 两组患者治疗前、后外周血单核细胞 iNOS、Arg1 及 Mgl2 mRNA 水平变化情况

对照组治疗前、后外周血单核细胞 iNOS、Arg1 及 Mgl2 mRNA 表达水平无明显差异 ($P > 0.05$); 试

验组治疗后外周血单核细胞 iNOS mRNA 较治疗前、对照组治疗后明显下降,而 Arg1 及 Mgl2 mRNA 较治疗前、对照组治疗后明显升高($P < 0.05$),见表 4。

表 4 两组患者治疗前、后外周血单核细胞 iNOS、Arg1 及 Mgl2 mRNA 水平变化情况($\bar{x} \pm s, n=400$)

组别	iNOS mRNA	Arg1 mRNA	Mgl2 mRNA
对照组			
治疗前	1.49±0.74	1.59±0.86	1.75±0.92
治疗后	1.43±0.58	1.68±0.92	1.69±0.97
<i>t</i>	1.276	1.429	0.898
<i>P</i>	0.202	0.153	0.370
试验组			
治疗前	1.55±0.65	1.63±0.66	1.72±0.81
治疗后	1.27±0.85	1.96±0.62	2.22±1.02
<i>t</i>	5.233	7.068	7.678
<i>P</i>	<0.001	<0.001	<0.001
<i>t^a</i>	1.218	0.738	0.490
<i>P^a</i>	0.224	0.461	0.625
<i>t^b</i>	3.110	5.048	7.531
<i>P^b</i>	0.002	<0.001	<0.001

^a:两组治疗前比较;^b:两组治疗后比较。

2.4 两组患者不良反应发生情况比较

治疗期间,对照组出现恶心呕吐 10 例,低血糖 6 例,不良反应发生率为 4%(16/400);观察组出现恶心呕吐 9 例,低血压 3 例,低血糖 4 例,不良反应发生率为 4%(16/400)。两组不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

3 讨论

AMI 起病急、进展凶险,具有高致死率和高致残率。AMI 发生后,血液循环中单核细胞被招募到损伤局部,在炎症细胞因子的作用下分化为 M1 型或 M2 型巨噬细胞,并分泌多种细胞因子、生长因子参与心肌梗死后炎症反应和纤维化修复过程^[17-18]。研究发现,AMI 早期 M1 型巨噬细胞向 M2 型分化可明显促进心肌梗死后血管新生,降低心肌细胞凋亡和心肌纤维化,促使 AMI 后心脏功能恢复^[19-20]。

SGLT2i 是一种新兴降糖药物,已被证实具有心血管保护作用。多项临床试验结果显示,恩格列净可明显降低非致死性心肌梗死的发生率及心力衰竭患者心血管死亡风险^[11-14]。尽管恩格列净具有不依赖于血糖控制的心血管保护作用,可降低冠心病患者 AMI 发生率和心血管死亡,但其在 AMI 中的作用及其机制并不清楚。SGLT2i 能够促进全身游离脂肪酸动员和细胞脂肪酸利用,而 M2 型巨噬细胞主要通过线粒体脂肪酸氧化提供能量。本研究纳入 AMI 患者

并给予恩格列净干预 24 周,观察其一般资料、心功能指标、血清炎症细胞因子等情况。结果显示,使用恩格列净干预 24 周后,试验组患者 TG、TC、LDL、心功能指标较治疗前及对照组治疗后明显改善($P < 0.05$);试验组治疗后血清 IL-1 β 和 IL-6 水平较均治疗前明显降低,且 IL-10 与 Arg1 水平较治疗前及对照组治疗后均明显提高($P < 0.05$);试验组治疗后外周血单核细胞 iNOS mRNA 较治疗前、对照组治疗后明显下降,而 Arg1 及 Mgl2 mRNA 较治疗前、对照组治疗后明显升高($P < 0.05$)。上述结果提示,恩格列净可能通过调控 IL-10、Arg1 等炎症细胞因子分泌,促进外周单核细胞向 M2 型巨噬细胞分化。进一步观察药物不良反应发生情况,发现两组不良反应发生率比较差异无统计学意义($P > 0.05$),说明其安全性好。

综上所述,恩格列净可能通过影响 AMI 后 IL-10、Arg1 等炎症细胞因子分泌,促进外周血单核细胞向 M2 型巨噬细胞分化,促使心功能恢复。但由于本研究随访时间仅为 24 周,远期效益暂不明确,需要进一步研究证实其长期保护作用,并深入探索恩格列净调控单核细胞向 M2 型巨噬细胞分化的分子机制。

参考文献

- [1] National Center For Cardiovascular Diseases. Annual report on cardiovascular health and diseases in China (2020) [M]. Beijing: China Science Publishing & Media Ltd, 2021.
- [2] 沈逸枫,吴炯. 心血管疾病风险评估系统研究进展[J]. 检验医学, 2018, 33(2): 163-169.
- [3] HATA J, KIYOHARA Y. Epidemiology of stroke and coronary artery disease in Asia[J]. Circ J, 2013, 77(8): 1923-1932.
- [4] COUTO G D. Macrophages in cardiac repair: environmental cues and therapeutic strategies [J]. Exp Mol Med, 2019, 51(12): 159.
- [5] MIAO L, SHEN X, WHITEMAN M, et al. Hydrogen sulfide mitigates myocardial infarction via promotion of mitochondrial biogenesis-dependent M2 polarization of macrophages [J]. Antioxid Redox Signal, 2016, 25(5): 268-281.
- [6] JIA D, JIANG H, WENG X, et al. Interleukin-35 promotes macrophage survival and improves wound healing after myocardial infarction in mice[J]. Circ Res, 2019, 124(9): 1323-1336.
- [7] ILATOVSKAYA D V, PITTS C, CLAYTON

- J, et al. CD8⁺ T-cells negatively regulate inflammation post-myocardial infarction[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2019, 317(3): H581-596.
- [8] DICK S A, MACKLIN J A, NEJAT S, et al. Self-renewing resident cardiac macrophages limit adverse remodeling following myocardial infarction[J]. *Nat Immunol*, 2019, 20(1): 29-39.
- [9] BRIAND F, MAYOUX E, BROUSSEAU E, et al. Empagliflozin, via switching metabolism toward lipid utilization, moderately increases LDL cholesterol levels through reduced LDL catabolism[J]. *Diabetes*, 2016, 65(7): 2032-2038.
- [10] WALLENIUS K, KROON T, HAGSTEDT T, et al. The SGLT2 inhibitor dapagliflozin promotes systemic FFA mobilization, enhances hepatic β -oxidation and increases ketosis [J]. *J Lipid Res*, 2022, 63(3): 100176.
- [11] 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.
- [12] KAPLINSKY E. DAPA-HF trial: dapagliflozin evolves from a glucose-lowering agent to a therapy for heart failure [J]. *Drugs Context*, 2020, 9: 201920113.
- [13] LIM V G, BELL R M, ARJUN S, et al. SGLT2 inhibitor, canagliflozin, attenuates myocardial infarction in the diabetic and nondiabetic heart [J]. *JACC Basic Transl Sci*, 2019, 4(1): 15-26.
- [14] YURISTA S R, SILLJE H H W, OBERDORF-MAASS S U, et al. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibition with empagliflozin improves cardiac function in non-diabetic rats with left ventricular dysfunction after myocardial infarction[J]. *Eur J Heart Fail*, 2019, 21(7): 862-873.
- [15] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组, 中国医师协会心力衰竭专业委员会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018 [J]. *中华心血管病杂志*, 2018, 46(10): 760-789.
- [16] DOKAINISH H, NGUYEN J S, BOBEK J. Assessment of the American Society of Echocardiography-European Association of Echocardiography guidelines for diastolic function in patients with depressed ejection fraction: an echocardiographic and invasive haemodynamic study [J]. *Eur J Echocardiogr*, 2011, 12: 857-864.
- [17] MA Y, MOUTON A J, LINDSEY M L. Cardiac macrophage biology in the steady-state heart, the aging heart, and following myocardial infarction[J]. *Transl Res*, 2018, 191: 15-28.
- [18] SAGER H B, HEIDT T, HULSMANS M, et al. Targeting interleukin-1 β reduces leukocyte production after acute myocardial infarction [J]. *Circulation*, 2015, 132(20): 1880-1890.
- [19] SHRIVASTAVA R, SHUKLA N. Attributes of alternatively activated (M2) macrophages [J]. *Life Sci*, 2019, 224: 222-231.
- [20] BEJERANO T, ETZION S, ELYAGON S, et al. Nanoparticle delivery of miRNA-21 mimic to cardiac macrophages improves myocardial remodeling after myocardial infarction [J]. *Nano Lett*, 2018, 18(9): 5885-5891.

(收稿日期: 2022-10-19 修回日期: 2023-02-14)

(编辑: 张芃捷)

(上接第 2470 页)

- [18] WANG J R, SU Z Z, FENG Y J, et al. Comparison of several blood lipid-related indexes in the screening of non-alcoholic fatty liver disease in women: a cross-sectional study in the pearl river delta region of southern China [J]. *BMC Gastroenterol*, 2021, 21(1): 482.
- [19] 张荣欣, 薛长勇, 郑子新, 等. 成人 BMI 与体脂含量和脂肪分布的关系 [J]. *营养学报*, 2002, 24(2): 144-148.
- [20] 白静雅, 何焯, 海向军, 等. 兰州市汉族成人皮褶厚度与体成分分析 [J]. *解剖学杂志*, 2014, 37(4): 527-532.
- [21] 赵晨露, 赵文霞. 雌激素缺乏对绝经后女性非酒精性脂肪性肝病的影响 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2021, 37(7): 1708-1712.

(收稿日期: 2022-12-20 修回日期: 2023-04-10)

(编辑: 冯甜)