

## 研究论著

DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2023.04.010

# SGLT2i 对 STEMI 合并 2 型糖尿病患者 PCI 术后的影响初探

杜胜利 贾增芹 张启华

**【摘要】** 目的 探索钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂 (SGLT2i) 对 ST 段抬高心肌梗死 (STEMI) 合并 2 型糖尿病患者行 PCI 术后有效性及安全性的影响。方法 选取被诊断为 STEMI 合并 2 型糖尿病并行 PCI 的患者共 406 例, 依据是否应用 SGLT2i 治疗将患者分为常规治疗组和 SGLT2i 组, 收集其临床资料, 并进行门诊或电话随访。结果 SGLT2i 组的院外主要心脑血管事件 (MACE)、心力衰竭再入院发生率均低于常规治疗组 ( $P$  均  $< 0.01$ ), 在校正所有危险因素后, 与常规治疗组相比, SGLT2i 可降低 MACE 发生率及心力衰竭再入院的风险, OR (95%CI) 分别为 3.59 (9.43, 1.36) 和 4.54 (15.30, 1.35)。结论 SGLT2i 治疗对 STEMI 合并 2 型糖尿病的患者在 PCI 术后的应用是安全的, 并且能够降低术后的 MACE 事件和心力衰竭再住院的发生。

**【关键词】** SGLT2 抑制剂; 冠状动脉介入; ST 段抬高心肌梗死; 2 型糖尿病

**Effect of SGLT2 inhibitor on patients with STEMI complicated with type 2 diabetes mellitus after PCI** Du Shengli<sup>△</sup>, Jia Zengqin, Zhang Qihua.<sup>△</sup> Department of Cardiovascular Medicine, Miyun Hospital, Peking University First Hospital, Beijing 101500, China

Correspondent author, Jia Zengqin, E-mail: jiazengqin716@163.com

**【Abstract】 Objective** To evaluate the effect of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor (SGLT2i) on the efficacy and safety of percutaneous coronary intervention (PCI) in patients with acute ST segment elevation myocardial infarction (STEMI) complicated with type 2 diabetes mellitus. **Methods** Four hundred and six patients with STEMI complicated with type 2 diabetes mellitus undergoing PCI were selected and divided into the conventional treatment group and SGLT2i group according to whether SGLT2i was used. Clinical data were collected. Patients were followed up by outpatient or telephone. **Results** The incidence of MACE and heart failure readmission rate in the SGLT2i group were lower than those in the conventional treatment group (both  $P < 0.01$ ). After the adjustment of all risk factors, SGLT2i could reduce the incidence of MACE (OR=3.59, 95%CI 9.43-1.36) and the risk of heart failure readmission (OR=4.54, 95%CI 15.30-1.35) compared with conventional treatment. **Conclusion** SGLT2i is a safe treatment for STEMI patients complicated with type 2 diabetes mellitus after PCI, which can lower the incidence of MACE and heart failure readmission after surgery.

**【Key words】** SGLT2 inhibitor; Coronary intervention; STEMI; Type 2 diabetes mellitus

冠状动脉粥样硬化性心脏病 (冠心病), 尤其是 ST 段抬高心肌梗死 (STEMI) 是威胁人类的心血管危重症之一, 尽管近年来各项治疗和研究的有了很大的进展, 但临床上仍有不少患者发生明显的心血管事件<sup>[1]</sup>。众所周知, 糖尿病是冠心病的危症, 能够明显增加 STEMI 患者的不良预后及死亡风险<sup>[2]</sup>。合并糖尿病的 STEMI 的临床治疗是心内科及内分泌科医师十分关注的群体。近年来发现, 钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂 (SGLT2i) 表现出优越的心脏保护作用。在射血分数降低的心力衰

竭患者中, SGLT2i 已被证明可降低因心力衰竭住院的风险, 以及全因死亡率和心血管死亡率。欧美国家的最新指南主张在射血分数轻度降低的心力衰竭和射血分数保留的心力衰竭患者中也可以使用 SGLT2i。STEMI 是发生心力衰竭的主要原因, 然而 STEMI 行介入治疗后应用 SGLT2i 是否改善心力衰竭及心血管事件尚未有研究证实, 因此, 本研究旨在探讨 SGLT2i 对 STEMI 合并 2 型糖尿病患者行 PCI 术后预后的影响及安全性。

## 对象和方法

### 一、研究对象

回顾性选取2019年4月至2021年10月于北京大学第一医院密云院区住院治疗的STEMI合并2型糖尿病患者并行急诊或择期PCI治疗后的患者。纳入标准：①年龄大于18岁；②符合STEMI诊断标准；③出院时符合我国2型糖尿病诊断标准；④已行PCI，包括急诊或延期手术、支架植入或药物球囊植入；⑤住院期间开始应用SGLT2i的，包括恩格列净、坎格列净、达格列净等<sup>[34]</sup>。排除标准：①既往应用过SGLT2i；②心源性休克需要安装主动脉内球囊反搏等辅助装置的；③合并消化道、颅内等脏器出血；④严重肝肾功能不全；⑤合并恶性肿瘤预期寿命小于1年；⑥合并糖尿病酮症酸中毒、高渗性昏迷。所有患者对治疗方案知情同意，研究进行了伦理审批。

### 二、资料收集与分组

收集患者的基本资料，包括患者一般人口学特征（如年龄、性别、身高、体重等），既往病史，包括既往心脑血管疾病（如心肌梗死、冠心病、脑卒中等）和慢性疾病（如糖尿病、高血压、高脂血症、外周动脉疾病等）、实验室生化指标（血小板、HDL-C/LDL-C、甘油三酯、总胆固醇等）、心脏彩超[左室舒张末期内径（LVDd）、左心室收缩末径（LVDs）、LVEF]、住院时间等。根据住院期间是否应用SGLT2i将患者分为SGLT2i组和常规治疗组（应用除SGLT2i以外的其他降糖药）。

### 三、随访和研究终点

通过住院病历、门诊、电话进行记录随访，主要终点为院外主要心脑血管事件（MACE，包括心血管死亡、心肌梗死或缺血性脑卒中），次要终点为全因死亡、心力衰竭再住院、再次血运重建、心律失常、出血、泌尿系统感染。

### 四、统计学处理

采用SAS9.4统计软件对数据进行统计分析。正态分布计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，对符合正态性及方差齐性检验的数据进行 $t$ 检验；计数资料表示为例（%），组间比较用 $\chi^2$ 检验；应用logistic回归模型进行安全性及预后分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计

学意义。

## 结 果

### 一、人群基本资料

本次研究共计406例STEMI合并2型糖尿病患者入选，所有患者均完成了随访，随访（ $10.23 \pm 2.80$ ）个月。其中SGLT2i组90例，常规治疗组316例，2组年龄、性别、吸烟、身高、住院天数、糖尿病、高血压、冠心病史、药物使用等指标比较差异均无统计学意义（ $P$ 均 $> 0.05$ ）；而SGLT2i组的LVEF、体重、HDL-C均高于常规治疗组，差异均有统计学意义（ $P$ 均 $< 0.05$ ）。见表1。

### 二、SGLT2i组和常规治疗组术后事件发生率比较

SGLT2i组MACE发生率低于常规治疗组，因心力衰竭再入院的发生率亦低于常规治疗组，2组比较差异均有统计学意义（ $P$ 均 $< 0.01$ ），而SGLT2i组与常规治疗组全因死亡、再次血运重建、心律失常、出血、泌尿系统感染发生率比较差异均无统计学意义（ $P$ 均 $> 0.05$ ）。见表2。

### 三、多因素logistic回归分析

将MACE、全因死亡、心力衰竭再入院、再次血运重建分别作为因变量，校正因素包括年龄、性别、吸烟、BMI、射血分数、慢性疾病、既往心血管疾病。结果显示：校正所有危险因素后，与常规治疗组相比，SGLT2i的应用可降低MACE发生率及心力衰竭再入院的风险，OR（95%CI）分别为3.59（9.43，1.36）和4.54（15.30，1.35）。见表3。

## 讨 论

STEMI通常由冠状动脉完全阻塞引起远端心肌供血突然中断导致心肌细胞坏死，治疗手段主要是尽快开通梗死相关血管、恢复心肌的血供，从而降低心血管事件和预后<sup>[5]</sup>。STEMI合并2型糖尿病患者临床预后更差，院内及院外更容易发生MACE及心力衰竭等不良事件。目前关于SGLT2i在STEMI合并糖尿病患者PCI后的效果及安全性研究尚少，我们的研究发现，应用SGLT2i能够降

表1 2组患者基线资料比较

项 目	SGLT2i 组 (90 例)	常规治疗组 (316 例)	$t/\chi^2$ 值	$P$ 值
一般资料				
年龄 / 岁	63 ± 19	64 ± 29	0.309	0.757
男性 / 例 (%)	71 (78.9)	243 (76.9)	0.158	0.691
吸烟 / 例 (%)	44 (48.9)	133 (42.1)	1.317	0.251
身高 / cm	168.71 ± 12.99	167.27 ± 7.58	1.368	0.172
体重 / kg	73.31 ± 9.91	70.60 ± 11.80	1.988	0.047
BMI / (kg/m <sup>2</sup> )	25.89 ± 3.45	25.21 ± 3.54	1.650	0.100
总住院时间 / d	10.06 ± 2.18	9.80 ± 3.43	0.681	0.496
CCU 住院时间 / d	3.34 ± 1.06	3.09 ± 1.77	1.276	0.203
既往病史 / 例 (%)				
糖尿病	28 (31.1)	130 (41.1)	3.199	0.087
高血压	66 (73.3)	205 (65.1)	2.259	0.133
冠心病	46 (51.7)	146 (46.2)	0.677	0.411
脑卒中	12 (13.5)	60 (19.0)	1.535	0.215
高脂血症	87 (96.7)	310 (98.1)	0.665	0.415
外周动脉疾病	1 (1.1)	16 (5.1)	2.727	0.099
冠状动脉造影罪犯血管 / 例 (%)				
左主干	7 (7.8)	27 (8.5)	0.054	0.817
左前降支	23 (25.6)	103 (32.6)	1.622	0.203
左回旋支	24 (26.7)	79 (25.0)	0.103	0.749
右冠状动脉	39 (43.3)	104 (32.9)	3.335	0.068
Killip 分级 / 例 (%)				
I 级	58 (64.4)	219 (69.3)	2.613	0.268
II 级	23 (25.5)	66 (20.8)		
III 级	5 (5.5)	11 (3.4)		
血生化指标				
血红蛋白 / (g/L)	136.34 ± 17.63	135.23 ± 18.39	0.464	0.643
血小板 / (× 10 <sup>9</sup> /L)	209.36 ± 61.03	212.72 ± 89.55	0.435	0.664
总胆固醇 / (mmol/L)	3.70 ± 0.86	3.60 ± 1.30	0.688	0.492
HDL-C / (mmol/L)	0.93 ± 0.40	0.82 ± 0.28	2.696	0.007
LDL-C / (mmol/L)	2.11 ± 0.70	2.08 ± 1.02	0.262	0.793
甘油三酯 / (mmol/L)	1.48 ± 0.74	1.58 ± 1.28	0.708	0.479
eGFR / [ mL / (min · 1.73m <sup>2</sup> ) ]	123.24 ± 38.09	119.39 ± 25.23	1.802	0.072
心脏彩超				
LVEF / %	60.33 ± 8.62	58.04 ± 12.40	2.221	0.045
LVDd / mm	48.90 ± 4.31	50.21 ± 6.53	1.794	0.074
LVDs / mm	32.70 ± 5.67	33.96 ± 8.91	1.615	0.108
药物治疗 / 例 (%)				
抗栓	90 (100.0)	316 (100.0)	-	-
他汀类	90 (100.0)	316 (100.0)	-	-
硝酸脂类	68 (75.6)	207 (65.5)	3.237	0.072
ARNI/ACEI/ARB 类	81 (90.0)	297 (94.0)	1.734	0.188
β-受体阻滞剂	87 (96.7)	286 (90.5)	3.560	0.059
利尿剂	39 (43.3)	109 (34.5)	2.605	0.107
胰岛素治疗	32 (35.6)	123 (38.9)	0.337	0.562

注: ARNI 为血管紧张素受体 / 脑啡肽酶抑制剂; CCU 为心血管重症监护室; eGFR 为估算肾小球滤过率。

低该类患者的 MACE 及心力衰竭再住院的发生, 从而改善患者的预后。

现有的观察性研究均支持 SGLT2i 能改善心肌梗死患者的左心室重构和心功能<sup>[61]</sup>。SGLT2i 除了

降糖作用, 还可明显降低 2 型糖尿病患者心血管死亡或心力衰竭住院风险 17%, 使 MACE 风险降低 16%, 明显改善心肌梗死患者的心血管结局, 其机制可能与渗透性利尿减轻心脏前负荷, 增加线

表2 SGLT2i组和常规治疗组随访期间事件发生率的比较 [例 (%) ]

项 目	SGLT2i 组	常规治疗组	$\chi^2$ 值	P 值
MACE	6 (6.7)	60 (19.0)	7.811	0.005
全因死亡	2 (2.2)	3 (1.0)	0.933	0.307
心力衰竭再入院	3 (3.3)	45 (14.3)	7.994	0.005
再次血运重建	1 (1.1)	16 (5.1)	2.727	0.136
心律失常	6 (6.2)	19 (6.0)	0.052	0.805
出血	0	3 (1.0)	0.861	>0.999
泌尿系统感染	1 (1.1)	0		0.220

表3 2组患者随访期间事件的风险比较

项 目	未校正模型		校正模型 1		校正模型 2		校正模型 3	
	OR (95%CI)	P 值	OR (95%CI)	P 值	OR (95%CI)	P 值	OR (95%CI)	P 值
MACE	3.28 (7.86, 1.37)	0.005	3.44 (8.30, 1.43)	0.007	3.99 (10.35, 1.54)	0.008	3.59 (9.43, 1.36)	0.008
全因死亡	0.42 (2.57, 0.07)	0.354	0.41 (2.56, 0.07)	0.341	0.78 (7.83, 0.08)	0.842	0.63 (7.12, 0.06)	0.710
心衰再入院	0.83 (15.94, 1.47)	0.006	5.13 (17.01, 1.55)	0.007	4.92 (16.36, 1.48)	0.007	4.54 (15.30, 1.35)	0.011
再次血运重建	4.75 (36.29, 0.62)	0.132	4.83 (37.06, 0.63)	0.134	4.53 (34.87, 0.59)	0.153	3.14 (25.05, 0.39)	0.283

注：校正模型 1，校正年龄、性别、吸烟混杂因素；校正模型 2，校正年龄、性别、吸烟、BMI 混杂因素；校正模型 3，校正年龄、性别、吸烟、BMI、射血分数、慢性疾病、既往心血管疾病。

粒体内 ATP 的生成和储备从而改善心肌能量代谢，以及抑制心肌细胞的纤维化改善心室重构有关<sup>[12,16]</sup>。本研究发现，与常规治疗组相比，SGLT2i 能够降低心肌梗死合并糖尿病患者 PCI 术后的 MACE 及心力衰竭再入院的发生，总体结果与国外研究结论基本一致。在靶血管再次血运重建方面，2 组未显示出明显的差别，提示 SGLT2i 应用对冠状动脉血管的抗动脉粥样硬化、内膜增生有益影响可能较小，获益更多的是对心功能方面的改善。我们的研究基线资料显示 SGLT2i 组的患者基线 LVEF 水平较高，所以未来仍需随机对照研究等更高质量的研究来解答 SGLT2i 对伴有糖尿病的 AMI 后射血分数降低的心力衰竭患者的疗效，以及它在血管方面的影响。

尽早应用 SGLT2i 能够使恶性心律失常如室性心动过速、心室颤动的发生时间延迟，发生率明显减低<sup>[17]</sup>。心房颤动同样是 STEMI 患者最常见的室上性心律失常，两者互为因果、相互促进，使病情快速进展恶化<sup>[18]</sup>。诸多研究发现，糖尿病患者也更多地合并有心房颤动的发生，其中的机制较为复杂<sup>[19]</sup>。而 SGLT2i 的应用能明显降低 2 型糖尿病患者发生心房颤动的风险以及全因死亡的风险<sup>[20,22]</sup>。本研究尚未发现 SGLT2i 的上述作用，考虑原因有：①样本量较小，不足以显示该作用；②随访时间短。我们接下来将继续观察相关方面的结果。

药理作用提示应用 SGLT2i 有可能产生泌尿系统感染的风险，继而增加抗菌药物的使用、住院时间及住院费用的增加。然而，国外研究发现，SGLT2i 没有增加泌尿系统感染、生殖道感染、低血糖、低血压及肾功能恶化的风险，提示 SGLT2i 的总体安全性尚可<sup>[12,23]</sup>。本研究同样发现，SGLT2i 组仅观察到 1 例泌尿系统感染的患者，复习病例资料显示，该患者在应用 SGLT2i 之前也曾反复泌尿系统感染，曾就诊于多家医院，常规治疗组未发现有泌尿系统感染的患者。但基于药理和临床观察，SGLT2i 的应用还是应当注意泌尿系统感染的风险，注意告知患者应用该药期间保持阴部清洁干燥，多饮水，多排尿，适当运动，作息规律，增强体质。

本研究有诸多不足：①属于单中心观察性研究；②样本量不足，观察时间不够长；③观察指标不足，如术后低血压、血糖水平改变等。综上所述，应用 SGLT2i 能够降低 STEMI 合并 2 型糖尿病患者行 PCI 后的 MACE 和心力衰竭再入院的风险，而不增加出血、泌尿系统感染等风险，未来需要更充分的证据证实其在心肌梗死方面的作用及机制。

## 参 考 文 献

[1] 中国医师协会心血管内科医师分会, 中国心血管健康联盟,



- 心肌梗死后心力衰竭防治专家共识工作组. 2020 心肌梗死后心力衰竭防治专家共识. 中国循环杂志, 2020, 35 (12): 1166-1180.
- [2] Alabas O A, Hall M, Dondo T B, et al. Long-term excess mortality associated with diabetes following acute myocardial infarction: a population-based cohort study. *J Epidemiol Community Health*, 2017, 71 (1): 25-32.
- [3] 中国医师协会急诊医师分会, 中华医学会心血管病学分会, 中华医学会检验学分会. 急性冠脉综合征急诊快速诊治指南 (2019). *中国急救医学*, 2019, 39 (4): 301-308.
- [4] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2017 年版). *中华糖尿病杂志*, 2018, 10 (1): 4-67.
- [5] 沈卫峰, 沈迎. 遵循新指南优化急性 ST 段抬高型心肌梗死再灌注治疗. *中华心血管病杂志*, 2015, 43 (5): 378-379.
- [6] Yu Y W, Zhao X M, Wang Y H, et al. Effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on cardiac structure and function in type 2 diabetes mellitus patients with or without chronic heart failure: a meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol*, 2021, 20 (1): 25.
- [7] Matsutani D, Sakamoto M, Kayama Y, et al. Effect of canagliflozin on left ventricular diastolic function in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*, 2018, 17 (1): 73.
- [8] Lee M M Y, Brooksbank K J M, Wetherall K, et al. Effect of empagliflozin on left ventricular volumes in patients with type 2 diabetes, or prediabetes, and heart failure with reduced ejection fraction (SUGAR-DM-HF). *Circulation*, 2021, 143 (6): 516-525.
- [9] Hoshika Y, Kubota Y, Mozawa K, et al. Effect of empagliflozin versus placebo on plasma volume status in patients with acute myocardial infarction and type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Ther*, 2021, 12 (8): 2241-2248.
- [10] Gallwitz B. The cardiovascular benefits associated with the use of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors - real-world data. *Eur Endocrinol*, 2018, 14 (1): 17-23.
- [11] Furtado R H M, Bonaca M P, Raz I, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and previous myocardial infarction. *Circulation*, 2019, 139 (22): 2516-2527.
- [12] Wiviott S D, Raz I, Bonaca M P, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2019, 380 (4): 347-357.
- [13] Li C, Zhang J, Xue M, et al. SGLT2 inhibition with empagliflozin attenuates myocardial oxidative stress and fibrosis in diabetic mice heart. *Cardiovasc Diabetol*, 2019, 18 (1): 15.
- [14] Iborra-Egea O, Santiago-Vacas E, Yurista S R, et al. Unraveling the molecular mechanism of action of empagliflozin in heart failure with reduced ejection fraction with or without diabetes. *JACC Basic Transl Sci*, 2019, 4 (7): 831-840.
- [15] Hallow K M, Helmlinger G, Greasley P J, et al. Why do SGLT2 inhibitors reduce heart failure hospitalization? A differential volume regulation hypothesis. *Diabetes Obes Metab*, 2018, 20 (3): 479-487.
- [16] Brown A J M, Lang C, McCrimmon R, et al. Does dapagliflozin regress left ventricular hypertrophy in patients with type 2 diabetes? A prospective, double-blind, randomised, placebo-controlled study. *BMC Cardiovasc Disord*, 2017, 17 (1): 229.
- [17] Lahnwong S, Palee S, Apaijai N, et al. Acute dapagliflozin administration exerts cardioprotective effects in rats with cardiac ischemia/reperfusion injury. *Cardiovasc Diabetol*, 2020, 19 (1): 91.
- [18] El-Shetry M, Mahfouz R, Frere A F, et al. The interplay between atrial fibrillation and acute myocardial infarction. *Br J Hosp Med (Lond)*, 2021, 82 (2): 1-9.
- [19] Bell D S H, Goncalves E. Atrial fibrillation and type 2 diabetes: prevalence, etiology, pathophysiology and effect of anti-diabetic therapies. *Diabetes Obes Metab*, 2019, 21 (2): 210-217.
- [20] Zelniker T A, Bonaca M P, Furtado R H M, et al. Effect of dapagliflozin on atrial fibrillation in patients with type 2 diabetes mellitus: insights from the DECLARE-TIMI 58 trial. *Circulation*, 2020, 141 (15): 1227-1234.
- [21] Okunrintemi V, Mishriky B M, Powell J R, et al. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and atrial fibrillation in the cardiovascular and renal outcome trials. *Diabetes Obes Metab*, 2021, 23 (1): 276-280.
- [22] Li W J, Chen X Q, Xu L L, et al. SGLT2 inhibitors and atrial fibrillation in type 2 diabetes: a systematic review with meta-analysis of 16 randomized controlled trials. *Cardiovasc Diabetol*, 2020, 19 (1): 130.
- [23] McMurray J J V, Solomon S D, Inzucchi S E, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*, 2019, 381 (21): 1995-2008.

(收稿日期: 2022-12-25)

(本文编辑: 杨江瑜)