

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2026.04.011

✦ 临床医学研究 ✦

SGLT2 抑制剂对老年 T2DM 合并高血压患者心率变异性及亚临床心肌损伤的影响

余研,蔡峰榕,翁友飞,蔡累,冯茜

(中国人民解放军陆军第七十三集团军医院老年科,福建 厦门 361003)

【摘要】目的: 探讨钠-葡萄糖协同转运蛋白 2(SGLT2)抑制剂对老年 2 型糖尿病(T2DM)合并高血压患者心率变异性及亚临床心肌损伤的影响。**方法:** 选取 102 例老年 T2DM 合并高血压患者为研究对象,按照治疗方案不同分为观察组和对照组,每组各 51 例。对照组予以常规基础治疗;观察组在对照组的基础上加用恩格列净。治疗 6 个月后,比较两组患者血压与血糖水平、正常 RR 间期标准差(SDNN)、相邻正常 RR 间期之差的均方根(RMSSD)、低频功率(LF)、高频功率(HF)、LF/HF 比值、左室射血分数(LVEF)、左室质量指数(LVMI)、舒张早期与晚期二尖瓣血流峰值速度比值(E/A)、N 末端 B 型利钠肽原(NT-proBNP)、高敏肌钙蛋白 I(hs-cTnI)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)、过氧化氢酶(CAT)、丙二醛(MDA)、TLR4/NF- κ B 信号通路相关指标水平及不良事件发生情况。**结果:** 治疗后,观察组收缩压、舒张压均低于对照组($P < 0.05$);空腹血糖、餐后 2 h 血糖、糖化血红蛋白均低于对照组($P < 0.05$);SDNN、RMSSD、LF、HF 均高于对照组($P < 0.05$),LF/HF 值低于对照组($P < 0.05$);两组患者 LVEF 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);观察组 LVMI 低于对照组($P < 0.05$),E/A 高于对照组($P < 0.05$);观察组血清 hs-cTnI、NT-proBNP 水平均低于对照组($P < 0.05$),血清 GSH-Px、CAT 水平均高于对照组($P < 0.05$),MDA 水平低于对照组($P < 0.05$);观察组 TLR4、NF- κ B、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 的 mRNA 表达水平均低于对照组($P < 0.05$);两组不良事件发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论:** 联合应用 SGLT2 抑制剂恩格列净可改善老年 T2DM 合并高血压患者血压血糖控制,优化心脏自主神经调节功能,减轻亚临床心肌损伤,抑制机体氧化应激反应,下调 TLR4/NF- κ B 通路介导的炎症反应。

【关键词】 2 型糖尿病;高血压;老年患者;钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂;心率变异性;心肌损伤

【中图分类号】 R544.1;R587.1 **【文献标志码】** A

Effects of SGLT2 inhibitors on heart rate variability and subclinical myocardial injury in elderly patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension

YU Yan, CAI Feng-rong, WENG You-fei, CAI Lei, FENG Qian

(Department of Geriatrics, the 73rd Group Army Hospital of the People's Liberation Army, Xiamen 361003, Fujian, China)

【Abstract】 Objective: To investigate the effects of sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT2) inhibitors on heart rate variability and subclinical myocardial injury in elderly patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and hypertension. **Methods:** 102 elderly patients with T2DM and hypertension were selected and divided into an observation group and a control group of 51 patients each according to different treatment regimens. The control group received routine basic treatment, while the observation group received empagliflozin in addition to the routine basic treatment. After 6 months of treatment, the two groups were compared in terms of blood pressure and blood glucose levels, standard deviation of normal RR intervals (SDNN), root mean square of successive differences of adjacent normal RR intervals (RMSSD), low-frequency power (LF), high-frequency power (HF), LF/HF ratio, left ventricular ejection fraction (LVEF), left ventricular mass index (LVMI), ratio of early to late diastolic mitral inflow velocity (E/A), N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP), high-sensitivity cardiac troponin I (hs-cTnI), glutathione peroxidase (GSH-Px), catalase (CAT), malondialdehyde (MDA), levels of TLR4/NF- κ B signaling pathway-related indicators, and the occurrence of adverse events. **Results:** After treatment, systolic and diastolic blood pressure in the observation group were lower than those in the control group ($P < 0.05$), fasting blood glucose, 2-hour postprandial

基金项目: 福建省自然科学基金项目(2021J01874)

作者简介: 余研(1978—),女,副主任医师。E-mail:13799790516@163.com

通讯作者: 冯茜。E-mail:fengqian1805@163.com

blood glucose, and glycated hemoglobin were all lower in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). SDNN, RMSSD, LF, and HF were all higher in the observation group than in the control group ($P < 0.05$), and the LF/HF ratio was lower in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). There was no statistically significant difference in LVEF between the two groups after treatment ($P > 0.05$). LVMI was lower in the observation group than in the control group ($P < 0.05$), and E/A was higher in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). Serum hs-cTnI and NT-proBNP levels were lower in the observation group than in the control group ($P < 0.05$), serum GSH-Px and CAT levels were higher in the observation group than in the control group ($P < 0.05$), and MDA levels were lower in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). The mRNA expression levels of TLR4, NF- κ B, IL-1 β , IL-6, and TNF- α were all lower in the observation group than in the control group ($P < 0.05$), there was no statistically significant difference in the incidence of adverse events between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion:** The combined use of the SGLT2 inhibitor empagliflozin can improve blood pressure and blood glucose control in elderly patients with T2DM and hypertension, optimize cardiac autonomic nerve regulation, reduce subclinical myocardial injury, inhibit oxidative stress response, and downregulate TLR4/NF- κ B pathway-mediated inflammatory response.

【Key words】 Type 2 diabetes mellitus; Hypertension; Elderly patients; Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors; Heart rate variability; Myocardial injury

合并高血压的 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 患者罹患心血管疾病的风险约为血压正常糖尿病患者的 4 倍^[1]。因此, 针对老年 T2DM 合并高血压患者制定兼具血糖控制、血压管理及心血管保护作用的治疗策略已成为临床管理的关键课题^[2]。亚临床心肌损伤表现为在缺乏典型心肌缺血临床症状的情况下, 心肌细胞已出现微观层面的损害。自主神经功能失调是糖尿病常见并发症, 心率变异性作为评估心脏自主神经功能的无创、量化且高度敏感的指标, 其水平下降提示交感神经与迷走神经平衡被打破, 与严重心律失常及心源性猝死密切相关^[3]。常规降糖降压治疗对逆转上述亚临床心脏病变作用有限。钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂 (sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, SGLT2i) 既可通过促进尿糖排泄达到降糖目的, 还具有心血管保护作用^[4]。但临床尚缺乏 SGLT2i 对老年 T2DM 合并高血压患者心率变异性、亚临床心肌损伤调节作用的研究。因此, 本研究系统性评估 SGLT2i 疗效, 分析其对心脏自主神经

功能的影响, 为高危人群心血管风险防控提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2020 年 5 月至 2024 年 11 月中国人民解放军陆军第七十三集团军医院收治的 102 例老年 T2DM 合并高血压患者为研究对象, 按照治疗方案不同分为观察组 ($n = 51$) 和对照组 ($n = 51$)。纳入标准: (1) 符合《中国 2 型糖尿病防治指南》^[5] 诊断标准, 病程持续 > 1 年; (2) 符合《中国高血压防治指南》^[6] 高血压诊断标准; (3) 年龄 ≥ 65 岁; (4) 临床资料完整。排除标准: (1) 其他类型糖尿病; (2) 继发性高血压患者; (3) 伴有严重心脑血管疾病史, 例如近 6 个月内出现急性心肌梗死、不稳定性心绞痛, 及存在重度心脏瓣膜病变、严重心律失常等; (4) 存在严重肝脏或肾脏损害。本研究符合《赫尔辛基宣言》要求。两组患者一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较 [$n(\%)$, $\bar{x} \pm s$]

组别	性别		年龄 (岁)	高血压病程 (年)	糖尿病病程 (年)	体质量指数 (kg/m^2)
	男	女				
观察组 ($n = 51$)	28(54.90)	23(45.10)	73.45 \pm 4.39	13.31 \pm 3.06	10.20 \pm 2.94	25.08 \pm 1.85
对照组 ($n = 51$)	29(56.86)	22(43.14)	73.11 \pm 4.24	14.02 \pm 2.91	10.76 \pm 2.82	24.83 \pm 1.91
t/χ^2 值	0.040		0.498	1.504	1.230	0.841
P 值	0.842		0.619	0.135	0.221	0.402

1.2 方法

两组患者均接受标准化基础降糖、降压治疗。对照组在基础治疗同时加用恩格列净模拟剂 (安慰剂), 用法为 1 次/d, 每次口服模拟 10 mg 片剂一片, 服药时间为早餐前 30 min。观察组则在基础治

疗基础上联合应用 SGLT2 抑制剂恩格列净 (江苏奥赛康药业有限公司), 用法为 10 mg/次, 1 次/d, 早餐前 30 min 口服, 并维持该剂量直至研究结束。治疗期间严密监测血糖水平, 如空腹血糖 < 3.9 mmol/L, 则相应下调常规降糖药剂量 (以磺脲类药物为首选减

量对象)。此外,每 4 周进行一次尿常规检测,密切关注尿路及生殖器感染征象。如发生感染,立即予以针对性抗感染处理。

1.3 观察指标

1.3.1 血压与血糖指标 在入组当日清晨进行基线指标测定,并于干预阶段每 4 周的随访中复测相关指标。使用便携式血糖仪测每周两次空腹血糖监测,每周一次餐后 2 h 血糖监测。全自动糖化血红蛋白分析系统(美国伯乐,D-10 型)检测糖化血红蛋白。汞柱血压计测量右上臂血压,连续测量 3 次(每次间隔 60 s),最终结果取 3 次读数的算术平均值。

1.3.2 心率变异性 治疗前及治疗 6 个月后,采用 24 h 动态心电图系统(美敦力 9 800 型)连续监测心率变异性,记录时域指标:正常 RR 间期的标准差(standard deviation of normal to normal intervals, SDNN)、相邻正常 RR 间期差值的均方根(root mean square of successive differences, RMSSD);频域指标则包括低频功率(low frequency, LF)、高频功率(high frequency, HF)及其比值(LF/HF)。

1.3.3 心脏超声 治疗前及治疗 6 个月后,采用彩色多普勒超声心动仪,依次获取左室长轴观、短轴观及心尖四腔心观等标准切面图像。记录左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)、左室质量指数(left ventricular mass index, LVMI)、舒张早期与晚期(或心房收缩期)二尖瓣血流速度比值[early to late (or atrial) diastolic filling velocity ratio, E/A]。

1.3.4 亚临床心肌损伤标志物 治疗前及治疗 6 个月后,分别采集受试者肘静脉血 5 mL。样本经离心处理(3 000 r/min, 10 min),分离血清,采用化学发光免疫分析法检测高敏肌钙蛋白 I(high-sensitivity cardiac troponin I, hs-cTnI);酶联免疫吸附试验测定 N 末端 B 型利钠肽原(N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, NT-proBNP),试剂盒由上海酶联生物科技提供。

1.3.5 氧化应激指标 取上述血清样本,采用全自动生化分析仪(日立 7600)检测谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)、过氧化氢酶(catalase, CAT)、丙二醛(malondialdehyde, MDA)。

1.3.6 TLR4/NF- κ B 信号通路 治疗前及治疗 6 个月后,分别采集受试者肘静脉血 4 mL,分离外周血单核细胞,TRIzol 试剂提取总 RNA,逆转录。采用实时荧光定量 PCR 技术检测 Toll 样受体 4(toll-like receptor 4, TLR4)、核因子 κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)、白细胞介素 1 β (interleukin, IL-1 β)、IL-6、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α ,

TNF- α)的 mRNA 表达水平。所有引物序列由上海生工生物工程有限公司设计合成,以 β -actin 为内参基因,采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算各目的基因 mRNA 的相对表达量。

1.3.7 不良事件 每 4 周 1 次随访,并监测不良事件。

1.4 统计学分析

采用 SPSS27.0 软件进行数据分析。计量资料通过($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验,组内比较采用配对样本 t 检验;计数资料以[n(%)]表示,组间比较采用独立样本 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者血压指标水平比较

治疗前,两组患者收缩压和舒张压比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,观察组收缩压、舒张压均降低($P < 0.05$),且均低于对照组($P < 0.05$);治疗前后对照组收缩压、舒张压比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者血压指标水平比较($\bar{x} \pm s$, mmHg)

组别	收缩压		舒张压	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组($n=51$)	149.75 \pm 9.02	130.36 \pm 7.26 ^①	91.64 \pm 7.65	80.22 \pm 5.22 ^①
对照组($n=51$)	148.96 \pm 10.33	145.43 \pm 9.14	90.93 \pm 6.40	88.95 \pm 5.97
t 值	0.411	9.220	0.508	7.862
P 值	0.682	<0.001	0.612	<0.001

① $P < 0.05$, 与同组治疗前比较。

2.2 两组患者血糖指标比较

治疗前,两组患者血糖指标比较,差异均没有统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,观察组患者空腹血糖、餐后 2 h 血糖、糖化血红蛋白水平均降低($P < 0.05$),且均低于对照组($P < 0.05$);对照组各血糖指标治疗前后比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。

2.3 两组患者心率变异性参数比较

治疗前,两组患者心率变异性参数比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,观察组心率变异性参数时域指标 SDNN、RMSSD 时间均延长($P < 0.05$),且均长于对照组($P < 0.05$),频域指标 LF、HF 值均增加($P < 0.05$),且均高于对照组($P < 0.05$),LF/HF 值降低($P < 0.05$),且低于对照组($P < 0.05$);对照组心率变异性参数治疗前后比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 4。

表 3 两组患者血糖指标水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	空腹血糖(mmol/L)		餐后 2 小时血糖(mmol/L)		糖化血红蛋白(%)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组($n=51$)	8.90±1.32	6.89±0.91 ^①	13.60±1.84	9.83±1.49 ^①	8.39±1.14	7.28±0.64 ^①
对照组($n=51$)	8.84±1.22	8.33±1.06	13.84±2.02	12.65±1.97	8.42±1.07	8.21±0.83
<i>t</i> 值	0.238	7.361	0.627	8.153	0.137	6.337
<i>P</i> 值	0.812	<0.001	0.532	<0.001	0.891	<0.001

① $P < 0.05$, 与同组治疗前比较。

表 4 两组患者心率变异性参数比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时域指标									
	SDNN(ms)		RMSSD(ms)		LF(ms ²)		HF(ms ²)		LF/HF	
	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
观察组($n=51$)	98.63±16.26	125.75±20.33 ^①	22.45±5.26	32.30±6.22 ^①	359.14±94.75	501.86±89.29 ^①	186.48±32.35	297.73±41.27 ^①	1.93±0.30	1.69±0.28 ^①
对照组($n=51$)	99.84±15.17	103.39±19.85	22.77±4.94	23.65±5.31	361.97±86.26	380.49±90.33	183.39±40.24	192.10±38.39	1.97±0.32	1.98±0.25
<i>t</i> 值	0.389	5.620	0.317	7.553	0.158	6.824	0.427	13.393	0.651	5.517
<i>P</i> 值	0.698	<0.001	0.752	<0.001	0.875	<0.001	0.670	<0.001	0.516	<0.001

① $P < 0.05$, 与同组治疗前比较。

2.4 两组患者心脏超声指标水平比较

治疗前, 两组患者心脏超声指标比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后, 两组患者 LVEF 水平比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 观察组

LVMI 水平降低($P < 0.05$), 且观察组低于对照组($P < 0.05$); E/A 值升高($P < 0.05$), 且观察组高于对照组($P < 0.05$); 对照组心脏超声指标水平治疗前后比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 5。

表 5 两组心脏超声指标水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	LVEF(%)		LVMI(g/m ²)		E/A 值	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组($n=51$)	61.19±5.83	63.26±5.46	115.70±15.70	105.10±13.62 ^①	0.76±0.14	0.89±0.11 ^①
对照组($n=51$)	62.37±4.72	62.91±4.91	116.88±16.44	115.28±15.71	0.77±0.13	0.79±0.15
<i>t</i> 值	1.123	0.340	0.371	3.497	0.374	3.839
<i>P</i> 值	0.264	0.734	0.712	0.001	0.709	<0.001

① $P < 0.05$, 与同组治疗前比较。

2.5 两组患者亚临床心肌损伤标志物比较

治疗前, 两组患者亚临床心肌损伤标志物比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后, 观察组血清 hs-cTnI、NT-proBNP 水平均降低($P < 0.05$), 且均低于对照组($P < 0.05$); 对照组亚临床心肌损伤标志物水平治疗前后比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 6。

($P < 0.05$), 且低于对照组($P < 0.05$); 对照组血清氧化应激指标治疗前后比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 7。

表 6 两组患者亚临床心肌损伤标志物水平比较($\bar{x} \pm s$, pg/mL)

组别	hs-cTnI		NT-proBNP	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组($n=51$)	12.62±3.20	8.20±1.86 ^①	282.72±71.14	193.96±39.12 ^①
对照组($n=51$)	12.79±2.89	11.93±2.21	280.35±63.49	272.41±55.40
<i>t</i> 值	0.282	9.222	0.178	8.261
<i>P</i> 值	0.779	<0.001	0.860	<0.001

① $P < 0.05$, 与同组治疗前比较。

2.6 两组患者血清氧化应激指标比较

治疗前, 两组患者血清氧化应激指标比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后, 观察组血清氧化应激指标 GSH-Px、CAT 水平均升高($P < 0.05$), 且均高于对照组($P < 0.05$), MDA 水平降低

表 7 两组患者血清氧化应激指标水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	GSH-Px[U/(g·Hb)]		CAT(U/L)		MDA(mmol/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组($n=51$)	85.71±11.46	109.13±14.30 ^①	30.46±5.21	45.12±7.23 ^①	5.81±1.09	3.94±0.89 ^①
对照组($n=51$)	84.86±12.27	87.23±13.09	31.17±4.88	32.93±6.44	5.90±1.12	5.67±1.02
<i>t</i> 值	0.362	8.067	0.710	8.991	0.411	9.127
<i>P</i> 值	0.719	<0.001	0.479	<0.001	0.682	<0.001

① $P < 0.05$, 与同组治疗前比较。

2.7 两组患者 TLR4/NF- κ B 信号通路相关指标比较

治疗前,两组患者 TLR4/NF- κ B 信号通路相关指标比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,观察组 TLR4 mRNA、NF- κ B mRNA、IL-1 β

mRNA、IL-6 mRNA、TNF- α mRNA 表达水平均降低($P < 0.05$),且均低于对照组($P < 0.05$);对照组 TLR4/NF- κ B 信号通路相关指标水平治疗前后比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 8。

表 8 两组患者 TLR4/NF- κ B 信号通路相关指标水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	TLR4 mRNA		NF- κ B mRNA		IL-1 β mRNA		IL-6 mRNA		TNF- α mRNA	
	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
观察组($n=51$)	1.02 \pm 0.21	0.68 \pm 0.13 ^①	0.94 \pm 0.15	0.60 \pm 0.11 ^①	1.05 \pm 0.19	0.71 \pm 0.12 ^①	1.10 \pm 0.25	0.76 \pm 0.16 ^①	1.05 \pm 0.22	0.68 \pm 0.13 ^①
对照组($n=51$)	1.04 \pm 0.19	0.97 \pm 0.18	0.92 \pm 0.17	0.89 \pm 0.14	1.04 \pm 0.20	1.02 \pm 0.17	1.14 \pm 0.23	1.07 \pm 0.21	1.01 \pm 0.20	0.97 \pm 0.15
t 值	0.504	9.327	0.630	11.632	0.259	10.639	0.841	8.386	0.961	10.434
P 值	0.615	<0.001	0.530	<0.001	0.796	<0.001	0.402	<0.001	0.339	<0.001

① $P < 0.05$,与同组治疗前比较。

2.8 两组患者不良事件发生情况比较

观察组不良事件发生率为 15.69%,与对照组的 9.80% 比较,差异无统计学意义($\chi^2 = 0.793$, $P = 0.373$)。

3 讨论

近年多项大型心血管结局研究^[7-9]指出,SGLT2 抑制剂在有效控制血糖的同时,还能为 T2DM 患者带来显著的心血管获益。本研究发现,加用恩格列净的患者空腹血糖、餐后血糖及糖化血红蛋白降幅均大于对照组,降压机制涉及渗透性利尿、排钠减少循环血容量、调节血管张力及改善内皮功能等多个方面^[10-12]。

本研究以老年 T2DM 合并高血压人群为对象,治疗 6 个月后,观察组 SDNN、RMSSD 及 HF 升高,LF/HF 比值降低,表明迷走神经活性增强,交感神经过度活跃状态得到调控^[13-14]。恩格列净通过渗透性利尿减轻心脏前负荷、改善胰岛素敏感性、调节氧化应激及炎症因子等多重机制改善自主神经功能。在亚临床心肌损伤方面,观察组 LVMI 降低,E/A 比值提高,表明恩格列净延缓左心室重构,改善舒张功能^[15-17]。血清 hs-cTnI 水平下降,提示药物减轻心肌微损伤,NT-proBNP 水平下降反映心室壁应力缓解^[18]。

为探讨内在机制,本研究考察了恩格列净对氧化应激与炎症信号通路的影响。实验数据显示,患者血清 GSH-Px 和 CAT 活性升高,MDA 水平降低,外周血 TLR4、NF- κ B 及下游炎症因子 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 的 mRNA 表达均受到抑制。恩格列净通过改善血糖控制与胰岛素敏感性,从代谢层面减少损伤相关分子产生,其血流动力学调节作用有助于减轻内皮机械应力,共同促使氧化应激程度缓解,抑制心肌细胞凋亡及纤维化进程^[19-20]。安全性方面,恩格列净治疗组与对照组不良事件发生率无

统计学差异,表明该药物临床应用安全性良好。

综上,SGLT2 抑制剂恩格列净通过多重机制改善血压血糖、优化心脏自主神经功能、减轻亚临床心肌损伤,为老年 T2DM 合并高血压患者心血管保护提供新的治疗选择。

参考文献

- [1] Hameed M, Bharadwaj A, Mumtaz M, *et al.* Evaluating the effectiveness of Moringa oleifera leaf capsules in controlling glycemic and hypertension levels in type 2 diabetes patients [J]. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2023, 36(4):1343-1347.
- [2] Landolfo M, Spannella F, Giuliotti F, *et al.* Detecting heart stress using NT-proBNP in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension or high-normal blood pressure: a cross-sectional multicentric study[J]. *Cardiovascular Diabetology*, 2024, 23(1):297.
- [3] Zhu T, Chen Q, Chen H, *et al.* Independent and interactive associations of heart rate and obesity with type 2 diabetes mellitus: a population-based study[J]. *Journal of Diabetes*, 2024, 16(4):e13529.
- [4] Prasad MK, Victor PS, Ganesh GV, *et al.* Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor suppresses endoplasmic reticulum stress and oxidative stress in diabetic nephropathy through Nrf2 signaling: a clinical and experimental study[J]. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 2024, 64(10):1193-1203.
- [5] 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)[J]. *中华糖尿病杂志*, 2018, 10(1):64-67.
- [6] 中国高血压防治指南修订委员会, 高血压联盟(中国), 中华医学会心血管病学分会中国医师协会高血压专业委员会, 等. 中国高血压防治指南(2018 年修订版)[J]. *中国心血管杂志*, 2019, 24(1):24-56.
- [7] Lapi F, Marconi E, Medea G, *et al.* Assessing the risk of heart failure in type 2 diabetes: a prediction algorithm to sustain the evaluation of NT-proBNP in primary care[J]. *Endocrine*, 2025, 88(2):420-425.
- [8] 吴永顺, 包梦圆, 张林鑫, 等. 心脏磁共振在糖尿病心肌病亚临床阶段中的研究进展[J]. *磁共振成像*, 2025, 16(4):168-173.
- [9] Xu B, Kang B, Zhou J. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors with cardiac arrhythmias in patients with type 2 diabetes

- mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials[J]. *Clinical Research in Cardiology*, 2024, 113(6): 910-923.
- [10] Paik JM, Tesfaye H, Curhan GC, *et al.* Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and nephrolithiasis risk in patients with type 2 diabetes[J]. *JAMA Internal Medicine*, 2024, 184(3): 265-274.
- [11] 朱晓晓, 利拉鲁肽、利司那肽分别联合恩格列净对 T2DM 的血糖、血脂代谢及不良反应的影响[J]. *川北医学院学报*, 2024, 39(1): 108-111.
- [12] Yang M, Yue H, Xu Q, *et al.* Pioglitazone reduces serum ketone bodies in sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor-treated non-obese type 2 diabetes: a single-centre, randomized, cross-over trial[J]. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2024, 26(8): 3137-3146.
- [13] 姜建珍, 徐晓薇, SGLT2 抑制剂与二甲双胍治疗初诊 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪肝的临床效果比较[J]. *临床合理用药杂志*, 2024, 17(23): 90-93.
- [14] Ouyang X, Peng L, Huang Z, *et al.* Effects of adipose tissues on the relationship between type 2 diabetes mellitus and reduced heart rate variability: mediation analysis[J]. *Cardiovascular Diabetology*, 2024, 23(1): 353.
- [15] 张伟杰. 达格列净对不同体重指数老年 2 型糖尿病合并高血压患者心脏保护作用的效果[J]. *糖尿病新世界*, 2025, 28(13): 98-101.
- [16] 周维晶, 王建平. SGLT-2 抑制剂改善 2 型糖尿病脂代谢的研究进展[J]. *中南医学科学杂志*, 2023, 51(1): 154-156.
- [17] Yamauchi Y, Tanaka H, Yokota S, *et al.* Effect of heart rate on left ventricular longitudinal myocardial function in type 2 diabetes mellitus[J]. *Cardiovascular Diabetology*, 2021, 20(1): 87.
- [18] 吕文旭, 陈瞳, 丁巍, 等. 达格列净对不同体质量指数老年 2 型糖尿病合并高血压患者的心脏保护作用[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2024, 26(4): 389-394.
- [19] 马辰星, 张雅中, 刘业强, 等. 达格列净联合沙库巴曲缬沙坦钠对 HFpEF 合并糖尿病患者心脏保护作用及对 MACE 的影响[J]. *中国医药导刊*, 2025, 27(2): 171-176.
- [20] Fitchett D, Zinman B, Inzucchi SE, *et al.* Effect of empagliflozin on total myocardial infarction events by type and additional coronary outcomes: insights from the randomized EMPA-REG OUTCOME trial [J]. *Cardiovascular Diabetology*, 2024, 23(1): 248.
- (收稿日期: 2025-10-02 修回日期: 2025-11-26)

(上接第 448 页)

- [18] Xu Y, Gong M, Wang Y, *et al.* Global trends and forecasts of breast cancer incidence and deaths[J]. *Scientific Data*, 2023, 10: 334.
- [19] Zhao S, Liu XY, Jin X, *et al.* Molecular portraits and trastuzumab responsiveness of estrogen receptor-positive, progesterone receptor-positive, and HER2-positive breast cancer [J]. *Theranostics*, 2019, 9(17): 4935-4945.
- [20] Veerarahavan J, De Angelis C, Gutierrez C, *et al.* HER2-positive breast cancer treatment and resistance [J]. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 2025, 1464: 495-525.
- [21] Cai YW, Liu CC, Zhang YW, *et al.* MAP3K1 mutations confer tumor immune heterogeneity in hormone receptor-positive HER2-negative breast cancer[J]. *The Journal of Clinical Investigation*, 2024, 135(2): e183656.
- [22] 谭文浩, 刘胜春. IGBP1 对 ER 阳性乳腺癌增殖和他莫昔芬耐药的影响[J]. *重庆医科大学学报*, 2024, 49(11): 1465-1473.
- [23] Houlahan KE, Mangiante L, Sotomayor-Vivas C, *et al.* Complex rearrangements fuel ER+ and HER2+ breast tumours [J]. *Nature*, 2025, 638(8050): 510-518.
- [24] 张振, 冯云, 曹效忠, 等. 不同分子分型乳腺癌行保乳根治术的预后分析[J]. *中外医疗*, 2015, 34(6): 19-21.
- [25] Trybek T, Kowalik A, Góźdz S, *et al.* Telomeres and telomerase in oncogenesis [J]. *Oncology Letters*, 2020, 20(2): 1015-1027.
- [26] Liu M, Zhang Y, Jian Y, *et al.* The regulations of telomerase reverse transcriptase (TERT) in cancer[J]. *Cell Death & Disease*, 2024, 15: 90.
- [27] Yeh TJ, Luo CW, Du JS, *et al.* Deciphering the functions of telomerase reverse transcriptase in head and neck cancer[J]. *Bio-medicines*, 2023, 11(3): 691.
- [28] Wan S, Liu X, Hua W, *et al.* The role of telomerase reverse transcriptase (TERT) promoter mutations in prognosis in bladder cancer[J]. *Bioengineered*, 2021, 12(1): 1495-1504.
- [29] Cheng L, Lopez-Beltran A, Wang M, *et al.* Telomerase reverse transcriptase (TERT) promoter mutations in primary adenocarcinoma of bladder and urothelial carcinoma with glandular differentiation: pathogenesis and diagnostic implications [J]. *Modern Pathology*, 2021, 34(7): 1384-1391.
- [30] 姚晨, 姚华, 吴求亮, 等. 反义 hTERT 对人舌鳞癌细胞裸鼠移植成瘤的抑制作用[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2006, 13(5): 342.
- [31] 施睿, 梁标. 亚硫酸钠对人肺癌 Spc-A1 细胞端粒酶活性的影响 [J]. *现代肿瘤医学*, 2012, 20(9): 1779-1783.
- [32] Grandjettette C, Schnekenburger M, Gaigneaux A, *et al.* Human telomerase reverse transcriptase depletion potentiates the growth-inhibitory activity of imatinib in chronic myeloid leukemia stem cells[J]. *Cancer Letters*, 2020, 469: 468-480.
- (收稿日期: 2025-10-29 修回日期: 2025-12-09)