

• 综 述 •

SGLT-2i 治疗射血分数保留的心力衰竭获益机制的研究进展

王 磨¹ 综述, 刘 宏^{2△} 审校

(1. 大理大学临床医学院, 云南 大理 671000; 2. 大理大学第一附属医院心内科, 云南 大理 671000)

[摘要] 钠-葡萄糖协同转运蛋白-2 抑制剂(SGLT-2i)具有降糖、利尿、降压、减少氧化应激、改善心肌代谢、减重等作用。射血分数保留的心力衰竭(HFpEF),发病机制不完全明确,总体疗效也欠佳。近期许多临床研究发现,SGLT-2i 能明显降低 HFpEF 患者的因心力衰竭加重相关的住院率及心血管死亡风险,改善心力衰竭症状,对心力衰竭患者有显著获益。该文从 SGLT-2i 治疗 HFpEF 可能的获益机制及有关研究进展方面进行综述。

[关键词] 钠-葡萄糖协同转运蛋白-2 抑制剂; 射血分数保留的心力衰竭; 心力衰竭; 心血管疾病; 综述

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2023.14.027

中图法分类号:R541.6

文章编号:1009-5519(2023)14-2471-05

文献标识码:A

Research progress on the benefit mechanism of SGLT-2i in the treatment of heart failure with preserved ejection fraction

WANG Mo¹, LIU Hong^{2△}

(1. Clinical Medical College of Dali University, Dali, Yunnan 671000, China; 2. Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Dali University, Dali, Yunnan 671000, China)

[Abstract] Sodium glucose cotransporter-2 inhibitors(SGLT-2i) has the functions of glucose lowering, diuretic, blood pressure lowering, oxidative stress reducing, myocardial metabolism improving and weight reducing. The pathogenesis of heart failure with preserved ejection fraction(HFpEF) is not entirely clear, and the overall curative effect is not good. Recently, many clinical studies have shown that SGLT-2i could significantly reduce the hospitalization rates and risk of cardiovascular mortality of patient with HFpEF, improve the heart failure symptoms, and have significant benefits in patients with heart failure. This paper reviews the possible benefit mechanisms and related research progress of SGLT-2i in the treatment of HFpEF.

[Key words] Sodium glucose cotransporter-2 inhibitors; Heart failure with preserved ejection fraction; Heart failure; Cardiovascular disease; Review

心力衰竭具有患病率高、再住院率高、死亡率高等特点,是全球范围内常见的疾病之一。2021 年美国心力衰竭学会等发布的《心力衰竭通用性定义和分类的共识报告》中将心力衰竭分为射血分数降低的心力衰竭(HFrEF),射血分数轻度降低的心力衰竭(HFmrEF),射血分数保留的心力衰竭(HFpEF),以及射血分数改善的心力衰竭(HFimEF)^[1]。我国目前心力衰竭患者预计高达 1 370 万人,35 岁以上人群患病率为 1.3%,HFpEF 患者几乎占 50.0%左右^[2]。心力衰竭传统核心药物对 HFpEF 类型效果很不理想,这是长期以来治疗心力衰竭方面的一个瓶颈^[3]。但随着对 HFpEF 的不断研究,发现钠-葡萄糖协同转运蛋白-2 抑制剂(SGLT-2i)治疗 HFpEF 也可明显获益^[4],现根据近年来的相应主要研究进行综述如下。

人体内的葡萄糖需借助细胞膜上的葡萄糖转运蛋白才能通过细胞膜的脂质双层结构,其中一类为钠-葡萄糖协同转运蛋白,分为钠-葡萄糖协同转运蛋白-1(SGLT-1)及 SGLT-2, SGLT-2 是一种高容量、低亲和力的转运蛋白,主要特异性表达于肾脏近曲小管 S1 段,并重吸收近 90%滤过的葡萄糖^[5]。19 世纪,有研究者从苹果树根中分离得出根皮苷,此后 EHRENKRANZ 等^[6]发现根皮苷可以抑制肾小管对葡萄糖的重吸收,使 SGLT-2 成为长期以来的一个研究热点。SGLT-2i 可选择性地抑制肾脏近端小管钠和葡萄糖的重吸收,进而降低血糖^[7]。起初 SGLT-2i 主要用于治疗 2 型糖尿病,且因其独特的降糖机制取得了显著疗效,但一项 EMPA-REG OUTCOME 试验显示恩格列净不仅可以降低血糖,还可以降低合并有心血管

△ 通信作者, E-mail: daliluhong@163.com。

疾病的 2 型糖尿病患者心血管死亡率及全因死亡率^[8],这一里程碑式的研究结论开启了 SGLT-2i 治疗心力衰竭的大门,随后几年来进行的许多研究均发现 SGLT-2i 在治疗心力衰竭方面效果显著。特别是,一直以来 HFpEF 发病、发展受多种因素影响,特异性差,涉及多器官、多系统的参与,在病理生理机制、治疗方面无统一及完整的认识。目前,治疗药物十分有限、治疗效果差,但近期完成的许多研究提示 SGLT-2i 也能明显降低 HFpEF 患者的心力衰竭恶化、住院风险及心血管死亡风险,因此在 2022 年《心力衰竭 SGLT-2 抑制剂临床应用的中国专家共识》中首次提出对于有症状的慢性 HFpEF 患者建议使用 SGLT-2i (IIa, B)^[9]。近年来,越来越多研究证明 SGLT-2i 在 HFpEF 方面的获益性,但其作用机制仍未完全阐明。

1 SGLT-2i 治疗射血分数保留心力衰竭的潜在作用机制

1.1 改善血流动力学

1.1.1 利尿、利钠 SGLT-2i 在通过抑制肾小管钠-葡萄糖协同转运蛋白,减少原尿中葡萄糖重吸收的同时,还可促进钠离子向远曲小管的输送,进而增加尿排出,与钠驱动的传统利尿剂相比,这种渗透性利尿及无水电解质的排出,SGLT-2i 能减少非血管(间质)的液体,从而改善液体滞留的同时保留组织灌注^[10],而这些利尿、利钠作用同样在 HFpEF 患者中体现并获益^[11]。

1.1.2 降低血压 目前 SGLT-2i 降压机制仍不明确,可能与利尿、利钠、减重、降低动脉硬化等有关,但多项包括有关患有心力衰竭、2 型糖尿病等疾病患者的临床试验中明确显示,与安慰剂相比,达格列净、恩格列净、卡格列净等 SGLT-2i 均出现了不同程度的降压效果^[12]。

1.1.3 降低肺动脉压 血流动力学的变化是心力衰竭症状表现、再住院率及病死率的重要预测指标,目前研究证实 HFpEF 与肺动脉高压有较强的相关性,并且两者可能互为因果。此外,一些高血压等慢性病患者可因心室压力超负荷引起左心房压力升高,继而导致肺动静脉压力升高,使肺血管重塑,而肺血管重塑又可加重左室舒张功能,从而使心功能进一步恶化^[13-14]。一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照 ENBRACE-HF 试验,在美国 10 个研究中心纳入既往植入肺动脉压力传感器且肺动脉舒张压升高的心力衰竭患者(其中包括 HFpEF 患者,平均 LVEF 为 44%,伴或不伴有 2 型糖尿病),最终结果提示恩格列净组明显降低了肺动脉压^[15]。上述诸多研究表明,SGLT-2i 一定程度上能改善心力衰竭患者的充血状态及降低血压,降低心脏前后负荷,从而改善血流动力学。

1.2 改善心肌代谢 正常生理状态下,心脏供能来

源主要为游离脂肪酸,部分为葡萄糖、乳酸、酮体及氨基酸,而在结构性心脏病早期,心脏利用脂肪酸的能力下降,无法为心脏提供足够能量,导致心肌细胞能量匮乏;且当患有 2 型糖尿病或心力衰竭时会存在葡萄糖摄取或氧化受损,从而导致心肌细胞功能障碍,此时心脏会增加对酮体的依赖^[16],这一现象在包括射血分数保留在内的心力衰竭及动物模型中皆有体现^[17]。而现有研究表明,酮体不仅可以为心脏提供高效的燃料,一项在动物体中建立心动过速诱导的 HF 模型中证明 β -羟基丁酸可以明显改善其心功能及心室重构^[18],酮体还可通过抑制核苷酸结合寡聚化结构域样受体 P3 激活来发挥抗炎作用^[19]。此外酮体还可抑制支链氨基酸的降解等,而 SGLT-2i 可通过降低胰岛素水平刺激脂肪分解,促进肝脏中酮体的产生^[20-21],使心力衰竭患者酮体水平升高,改善心肌细胞能量代谢及其他上述途经直接或间接提供心血管保护。

1.3 逆转心室重构和改善舒张功能 实际上,一些患有高血压、肥胖、糖尿病、慢性阻塞性肺疾病等基础病伴或不伴有 HFpEF 的患者常可呈现系统性促炎状态,此类患者中往往炎症反应标志物检测均高于健康人群;在这种状态下可导致氧化应激反应、冠状动脉微血管受损等多种病理改变使心室重构、心肌纤维化、舒张功能障碍^[22]。

1.3.1 逆转心室重构 心室重构是心力衰竭不断恶化的重要病理机制。现有研究提示,人心外膜脂肪组织(EAT)与心室重构相关^[23],EAT 是指心肌与心包脏层之间的脂肪层,目前认为一方面可通过 EAT 维持冠状动脉内脂肪酸的稳定,另一方面,在正常情况下 EAT 可分泌有益的抗炎细胞因子。但随着机体 BMI 的增加或患有高血压、糖尿病、肥胖代谢性疾病可导致 EAT 分泌大量促炎细胞因子,使心肌僵硬增加,心肌纤维化^[24]。有趣的是,在人体 EAT 中存在 SGLT-2,且在有心室舒张功能不全,肥胖、高血压等疾病的患者中 EAT 增多,SGLT-2 高表达^[25]。此外,钙/钙调蛋白依赖性蛋白激酶 II (CaMK II)在糖尿病患者中上调,并促进心脏重构,增加心律失常风险^[26]。而有研究显示,SGLT-2i 可抑制 CaMK II 活性,维持心肌细胞内 Ca^{2+} 和 Na^{+} 稳态,从而起抗心律失常、改善心室重构作用^[27]。在机体中,一氧化氮(NO)对改善心室舒张功能、减轻心肌肥厚发挥重要作用,其主要通过 NO-cGMP-PKG 信号通路实现。当心肌细胞内可溶性鸟苷酸环化酶(sGC)与 NO 结合时,sGC 能催化环磷酸鸟苷(cGMP)合成,并进一步形成 cGMP 的下游物蛋白激酶 G (PKG) 最终通过 cGMP 和 PKG 抑制心肌肥大、心室重构等^[28]。在 HFpEF 患者中心脏血管内皮细胞发生炎症反应时

NO 合酶活性降低,使 NO-cGMP-PKG 信号下调,而 SGLT-2i 中恩格列净被证明能作用于 NO 合酶,使 NO 增多、生物利用度增高,进而发挥上述抗心肌肥大作用^[29]。

1.3.2 改善舒张功能 心肌细胞收缩与舒张状态可因 Ca^{2+} 浓度的变化而变化,而在 HFpEF 患者中各种原因可使肌浆网对 Ca^{2+} 回收减慢,引起细胞内 Ca^{2+} 超载使心肌细胞损伤,引起心室的舒张功能障碍。研究结果表明,SGLT-2i 中恩格列净对此主要通过抑制、减弱钠氢交换蛋白-1(NHE-1)的表达来发挥作用,即抑制心肌细胞的 Na^+/H^+ 交换,减少细胞质中 Na^+ 和 Ca^{2+} 的水平,增加线粒体 Ca^{2+} 的水平,从而增强线粒体功能及 ATP 的产生,最终抑制细胞凋亡^[30]。此外,在炎症反应及氧化应激下可使冠状动脉微血管受损,导致心肌缺氧、纤维化,最终心脏储备减少,舒张功能降低^[31]。

1.4 改善心肌纤维化 心肌纤维化可使心肌顺应性降低、心脏舒张功能减弱,是 HFpEF 患者疾病后期阶段常见的病理特点^[32]。氧化应激、血管紧张素 II 可使转化生长因子 $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$)分泌增多,而活化的 TGF- $\beta 1$ 可通过 TGF- $\beta 1$ /Smad3 信号通路途径导致成纤维细胞增殖,促进成纤维细胞向肌成细胞的分化,使胶原蛋白增加,最终导致心脏间质纤维化。其次活化的 TGF- $\beta 1$ 还促使基质金属蛋白酶(MMP)的合成增加,其中 MMP-2/-9 在心肌纤维化病理改变中起重要作用。此外,在肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RASS)中血管紧张素 II 被过度激活后可导致炎症反应、氧化应激、心肌纤维化等一系列改变。目前认为 SGLT-2i 在抗心肌纤维化中的治疗靶点可能主要通过抑制 TGF- $\beta 1$ /Smad3 通路,抑制血管紧张素 II、MMP-2、MMP-9 合成等途径来实现^[33]。一项小鼠模型的研究显示,恩格列净可降低前胶原蛋白、MMP-9,减轻氧化应激反应,降低心肌纤维化、改善心室重构^[34]。

1.5 减重 HFpEF 和肥胖有明显关系,腰围、腰臀比等指标与 HFpEF 有关^[35]。肥胖一方面可能通过相关高血压、糖尿病、冠心病等疾病而增加 HFpEF 风险,另一方面可能通过激活 RASS 系统,从而提高醛固酮水平,导致水钠潴留,血容量增加及心脏纤维化,增加动脉僵硬,使左室舒张功能障碍^[36]。此外肥胖是一种与胰岛素抵抗有关的常见的 HFpEF 表型,肥胖的 HFpEF 患者常存在心脏充盈压升高、心肌代谢异常、左心室向心性肥厚等,而 SGLT-2i 可在一定程度上减轻患者体重^[37]。

1.6 其他 除上述之外,降低尿酸、改善肾小球血流动力学方面等也可能为潜在的作用机制^[38-39]。

2 SGLT-2i 治疗 HFpEF 循证医学证据

近年来公布的治疗心力衰竭研究的有效药物大

多数属于 HFrfHF 方面,但是 2021 年最新公布的 EMPEROR-Preserved 试验打破了这一僵局。该试验是一项随机、平行组、双盲、安慰剂对照的临床 III 期试验,在 23 个国家和地区的 622 个中心共纳入 5 988 例射血分数大于 40%,NYHA II-III 级的心力衰竭患者。患者有结构性心脏病或在过去 1 年内有心力衰竭住院史,随机分为常规治疗基础上联用 10 mg/d 恩格列净($n=2 997$)或安慰剂($n=2 991$),主要终点为由心血管死亡或因心力衰竭住院组成的复合结局,在中位数随访 26.2 个月后显示恩格列净组较安慰剂组降低了复合终点事件 21%($HR=0.79,95\%CI:0.69\sim 0.90,P<0.001$),显著降低了全因死亡和因心力衰竭住院的复合终点风险 15%($HR=0.85,95\%CI:0.76\sim 0.95,P=0.005$),次要终点中因心力衰竭住院风险降低了 27%($HR=0.73,95\%CI:0.61\sim 0.88,P<0.001$)^[40]。此项研究使得恩格列净成为首个不受射血分数限制的全阶段心力衰竭治疗药物,但更大的意义在于使恩格列净成为首个在治疗 HFpEF 方面明显获益的药物。同样,在美国 26 个中心进行的 PRESERVED-HF 研究纳入 324 例 NYHA II~III 级的 $LVEF\geq 45\%$ (中位数为 60%)的心力衰竭患者试验中提示达格列净组患者明显改善了堪萨斯城心肌病问卷临床总结评分(KCCQ-CS),效应量=5.8,95%CI:2.31~9.20, $P=0.001$,次要终点中 6 min 步行试验也得到改善(改善量=20.1 m,95%CI:5.6~34.7, $P=0.007$)^[41]。此项针对 HFpEF 患者的研究提示,达格列净可改善患者的心力衰竭症状及体力活动能力。此外,最近完成的 DELIVER 试验,一项多中心、随机、双盲、安慰剂试验中,共纳入 40 岁以上症状性心力衰竭的 6263 例 HFmrEF($LVEF 41\%\sim 49\%$)和 HFpEF($LVEF\geq 50\%$)患者,随机分为达格列净 10 mg/d 和安慰剂组,主要终点为心血管死亡、因心力衰竭住院、因心力衰竭急诊就诊组成的复合终点,中位数随访 2.3 年结果显示达格列净组复合事件发生率降低了 18%($HR=0.82,95\%CI:0.73\sim 0.92,P<0.001$)^[42]。与安慰剂组比较,达格列净组也明显降低了次要终点事件中因心力衰竭住院和心血管死亡风险,以及治疗 8 个月后达格列净组患者堪萨斯城心肌病问卷临床总症状评分(KCCQ-TSS)也得到明显改善,再次证明了达格列净对 HFpEF 患者的症状有一定的获益。当然,随着对 SGLT-2i 治疗不同射血分数阶段心力衰竭的不断研究,仍表现出其获益的有限性。一项 meta 分析结果,SGLT-2i 可明显降低 $LVEF\geq 50\%$ 心力衰竭患者的再住院风险,但不能降低这部分人群的总体死亡率^[43],这也间接表明与其他心力衰竭类型相比,HFpEF 可能存在与 HFrfEF 不同的病理机制。

3 小结与展望

从初始的用于降糖到如今在心血管领域的显著获益使 SGLT-2i 成为近年的研究热点。目前在 HFpEF 的研究最多,证据充分,但是随着 EMPEROR-Preserved、DELIVER 等试验的公布,使得“对 HFpEF 患者无明显疗效药物”成为历史。总体而言, SGLT-2i 能显著减少心力衰竭的恶化、心力衰竭住院、死亡率等,临床效果明显,但 SGLT-2i 在心力衰竭作用机制方面仍需进一步研究及阐明,以及仍需进一步完善不同病因的 HFpEF 病理生理机制,完善 SGLT-2i 对 HFpEF 不同阶段,不同病因所致 HFpEF 用药效果的研究,以便更好地掌握用药适应证,为患者提供更优的治疗方案。

参考文献

- [1] MCDONAGH T A, METRA M, ADAMO M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure[J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(36):3599-3726.
- [2] 王燕萍, 邬美花, 陈忠. 射血分数保留的心力衰竭治疗新进展[J]. *江苏医药*, 2022, 48(7):734-738.
- [3] 覃栩, 黄慧贞, 兰军. 达格列净及其抗心衰治疗的研究进展[J]. *广东医科大学学报*, 2022, 40(2):229-233.
- [3] KATO E T, SILVERMAN M G, MOSENZON O, et al. Effect of dapagliflozin on heart failure and mortality in type 2 diabetes mellitus[J]. *Circulation*, 2019, 139(22):2528-2536.
- [4] SANTOS-FERREIRA D, GONCALVES-TEIXEIRA P, FONTES-CARVALHO R. SGLT-2 inhibitors in heart failure and type-2 diabetes: Hitting two birds with one stone[J]. *Cardiol*, 2020, 145(5):311-320.
- [5] SANTOS-FERREIRA D, GONCALVES-TEIXEIRA P, FONTES-CARVALHO R. SGLT-2 inhibitors in heart failure and type-2 diabetes: Hitting two birds with one stone[J]. *Cardiol*, 2020, 145(5):311-320.
- [6] EHRENKRANZ J R, LEWIS N G, KAHN C R, et al. Phlorizin: A review[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2005, 21(1):31-38.
- [7] HERNANDEZ M, SULLIVAN R D, MCCUNE M E, et al. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors improve heart failure with reduced ejection fraction outcomes by reducing edema and congestion[J]. *Diagnostics*, 2022, 12(4):989-1001.
- [8] ZINMAN B, WANNER C, LACHIN J M, et al. Empa-reg outcome investigators. empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(22):2117-2128.
- [9] 廖玉华, 余淼, 袁璟, 等. 心力衰竭 SGLT2 抑制剂临床应用的中国专家共识[J]. *临床心血管病杂志*, 2022, 22(1):1-7.
- [10] 李健超, 李树仁, 赵文静, 等. 钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂治疗射血分数保留性心力衰竭的循证医学证据及机制[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2022, 30(5):1-8.
- [11] SANIDAS E A, PAPAPOPOULOS D P, HATZAGELAKI E, et al. Sodium glucose cotransporter 2(SGLT2) inhibitors across the spectrum of hypertension[J]. *Am J Hypertens*, 2020, 33(3):207-213.
- [12] CARUSO I, GIORGINO F. SGLT-2 inhibitors as cardio-renal protective agents[J]. *Metabolism*, 2022, 127:154937.
- [13] GORTER T M, OBOKATA M, REDDY Y N V, et al. Exercise unmasks distinct pathophysiologic features in heart failure with preserved ejection fraction and pulmonary vascular disease[J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(30):2825-2835.
- [14] PUGLIESE N R, MAZZOLA M, MADONNA R, et al. Exercise-induced pulmonary hypertension in HFpEF and HFrEF: Different pathophysiologic mechanism behind similar functional impairment[J]. *Vascul Pharmacol*, 2022, 144:106978.
- [15] NASSIF M E, QINTAR M, WINDSOR S L, et al. Empagliflozin effects on pulmonary artery pressure in patients with heart failure: Results from the embrace-hf trial[J]. *Circulation*, 2021, 143(17):1673-1686.
- [16] SELVARAJ S, KELLY D P, MARGULIES K B. Implications of altered ketone metabolism and therapeutic ketosis in heart failure[J]. *Circulation*, 2020, 141(22):1800-1812.
- [17] SAUCEDO-OROZCO H, VOORRIPS S N, YURISTA S R, et al. SGLT2 inhibitors and ketone metabolism in heart failure[J]. *J Lipid Atheroscler*, 2022, 11(1):1-19.
- [18] HORTON J L, DAVIDSON M T, KURISHI-

- MA C, et al. The failing heart utilizes 3-hydroxybutyrate as a metabolic stress defense [J]. *JCI Insight*, 2019, 4(4):e124079.
- [19] YOUM Y H, NGUYEN K Y, GRANT R W, et al. The ketone metabolite β -hydroxybutyrate blocks NLRP3 inflammasome-mediated inflammatory disease[J]. *Nat Med*, 2015, 21(3):263-269.
- [20] ZELNIKER T A, BRAUNWALD E. Mechanisms of cardiorenal effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors: JACC state-of-the-art review[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 75(4):422-434.
- [21] YURISTA S R, CHONG C R, BADIMON J J, et al. Therapeutic potential of ketone bodies for patients with cardiovascular disease: JACC state-of-the-art review[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2021, 77(13):1660-1669.
- [22] 石玉姣, 熊双, 刘春秋, 等. 射血分数保留性心力衰竭潜在的分子机制及治疗靶点[J]. *心血管病学进展*, 2022, 43(5):423-427.
- [23] VIANELLO E, DOZIO E, BANDERA F, et al. Dysfunctional EAT thickness may promote maladaptive heart remodeling in CVD patients through the ST2-IL33 system, directly related to EPAC protein expression[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1):10331.
- [24] WU C K, LEE J K, HSU J C, et al. Myocardial adipose deposition and the development of heart failure with preserved ejection fraction [J]. *Eur J Heart Fail*, 2020, 22(3):445-454.
- [25] MASSON W, LAVALLE-COBO A, NOGUEIRA J P. Effect of SGLT2-inhibitors on epicardial adipose tissue: A meta-analysis[J]. *Cells*, 2021, 10(8):2150.
- [26] HEGYI B, BERS D M, BOSSUYT J. CaMKII signaling in heart diseases: Emerging role in diabetic cardiomyopathy[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2019, 127:246-259.
- [27] TRUM M, RIECHEL J, WAGNER S. Cardio-protection by SGLT2 inhibitors-does it all come down to Na^+ [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(15):7976.
- [28] CHEN L, ZHOU X, DENG Y, et al. Zhenwu decoction ameliorates cardiac hypertrophy through activating sGC(soluble guanylate cyclase)-cGMP (cyclic guanosine monophosphate)-PKG(protein kinase G) pathway[J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 300:115705.
- [29] XUE M, LI T, WANG Y, et. Empagliflozin prevents cardiomyopathy via sGC-cGMP-PKG pathway in type 2 diabetes mice[J]. *Clin Sci*. 2019, 133(15):1705-1720.
- [30] BAYES-GENIS A, IBORRA-EGEA O, SPITALERI G, et al. Decoding empagliflozin's molecular mechanism of action in heart failure with preserved ejection fraction using artificial intelligence[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1):12025.
- [31] WANG Y, ZHANG J, WANG Z, et al. Endothelial-cell-mediated mechanism of coronary microvascular dysfunction leading to heart failure with preserved ejection fraction[J]. *Heart Fail Rev*, 2022, 31(2):210-215.
- [32] SWEENEY M, CORDEN B, COOK S A. Targeting cardiac fibrosis in heart failure with preserved ejection fraction: Mirage or miracle[J]. *EMBO Mol Med*, 2020, 12(10):e10865.
- [33] 孙晓凤, 王胜强, 曹邦明. 恩格列净治疗射血分数保留的心力衰竭的机制研究[J]. *中国心血管杂志*, 2022, 27(2):112-116.
- [34] 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*, 20(1):150-153.
- [35] RAO V N, FUDIM M, MENTZ R J, et al. Regional adiposity and heart failure with preserved ejection fraction[J]. *Eur J Heart Fail*, 2020, 22(9):1540-1550.
- [36] 陈文文, 张烁. 肥胖在射血分数保留的心力衰竭研究中的进展[J]. *心血管康复医学杂志*, 2020, 29(6):733-735.
- [37] FALLATAH W, BREMA I, ALOBEDALLAH A, et al. Efficacy and safety of SGLT2 inhibitors as adjunctive treatment in type 1 diabetes in a tertiary care center in Saudi Arabia[J]. *Avicenna J Med*, 2022, 12(1):10-15.
- [38] HUSSAIN M, ELAHI A, HUSSAIN A, et al. Sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT-2) Attenuates serum uric Acid (SUA) level in patients with type 2 diabetes[J]. *J Diabetes Res*, 2021, 2021:9973862. (下转第 2499 页)

组学生对实训教师也更加喜爱和崇拜,进一步促进学生对护士职业的认同($P < 0.01$)。

综上所述,以问题为导向的标准化思政案例将德育教育有效契合到实训教学中,使思政课程教育与护理专业教育达到协调同步、相得益彰^[14]。同时各班之间运用统一的标准化思政案例,也避免了不同教师之间教学的差异,达到思政培育同质化。育人是高校每一位教职员工的责无旁贷的责任^[15]。探索内科护理学教学与思政教学的有效结合,编制优秀的课程思政案例,培养学生正确的职业道德、职业情感及整体的护理观念,构建内科护理学理论、实践一体化的育人教学模式^[16],仍是现今重要的课题。

参考文献

- [1] 孙辽军,胡佳宁. 标准化患者结合 3D 打印在创伤骨科教学中的应用[J]. 继续医学教育, 2020, 34(10):8-10.
- [2] 徐敏,陈勤,刘晓虹,等. 护理本科实习生职业认同感的认知干预研究[J]. 中华护理杂志, 2019, 54(5):709-714.
- [3] 史瑞芬. 论“课程思政”视阈下的护理专业课程教学改革[J]. 中华护理教育, 2019, 16(8): 586-590.
- [4] 丁肃,张佳倩. 大思政理念下专业课课程思政现状分析[J]. 文化创新比较研究, 2021, 31(5): 32-34.
- [5] 孙士杰,高峰,李广川,等. 地方本科院校护理学核心课程知识体系再构建模式探析[J]. 德州学院学报, 2020, 25(2):94-97.
- [6] 陈敏,黄敏,穆亚敏,等. 基于 CDIO 教育理念的《内科护理学》课程教学改革与实践[J]. 护士进修杂志, 2021, 22(11):2103-2108.
- [7] 贾俊枝,陈晓燕. 护生临床实习中护理评估能力分析[J]. 内蒙古医科大学学报, 2019, 25(2): 331-334.
- [8] 杨永,张瑛,杨连招,等. 中医院校《外科护理学》案例情境模拟实训“课程思政”教学研究[J]. 文化创新比较研究, 2020, 36(1):113-115.
- [9] 段凯旋,李睿明,金晓锋,等. 内科护理学课程思政案例库的建设[J]. 护理学杂志, 2022, 30(1): 10-12.
- [10] 陈敏,苏银利. 信息化背景下高职护生学习内在动力及影响因素分析[J]. 卫生职业教育, 2019, 37(23):131-133.
- [11] 张玲华,贾建芳. “课程思政”在本科内科护理学中的实践[J]. 中华护理教育, 2020, 17(7):611-616.
- [12] 沈翠珍,沈勤,杨莉莉,等. 内科护理学课程思政教学的探索与实践[J]. 中国高等医学教育, 2021, 28(6):63-64.
- [13] 李慧,邱银玲,战同霞,等. 课程思政在内科护理学情景模拟教学中的应用[J]. 护理学杂志, 2020, 35(13):60-62.
- [14] 房广顺,李鸿凯. 推进以立德树人为中心的思想政治教育融合发展学习习近平总书记在高校思想政治工作会议上的重要讲话[J]. 思想教育研究, 2017, 23(2):12-16.
- [15] 董勇. 论从思政课程到课程思政的价值内涵[J]. 思想政治教育研究, 2018, 34(5):90-92.
- [16] 石松华,唐晓红,亢亚芬,等. 任务驱动式案例教学法在临床护理教学中的应用[J]. 中国病案, 2022, 12(5):95-97.

(收稿日期:2022-12-20 修回日期:2023-03-18)

(上接第 2475 页)

- [39] NINCEVIC V, OMANOVIC K T, ROGULJIC H, et al. Renal benefits of SGLT 2 inhibitor-sand GLP-1 receptor agonists: Evidence supporting a paradigm shift in the medical management of type 2 diabetes[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(23):5831.
- [40] ANKER S D, BUTLER J, FILIPPATOS G, et al. EMPEROR-preserved trial investigators. empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction[J]. N Engl J Med, 2021, 385(16):1451-1461.
- [41] NASSIF M E, WINDSOR S L, BORLAUG B A, et al. The SGLT2 inhibitor dapagliflozin in heart failure with preserved ejection fraction: A multicenter randomized trial [J]. Nat Med, 2021, 27(11):1954-1960.
- [42] SOLOMON S D, MCMURRAY J J V, CLAGGETT B, et al. Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction[J]. N Engl J Med, 2022, 387(12):1089-1098.
- [43] TSAMPASIAN V, ELGHAZALY H, CHATTOPADHYAY R, et al. Sodium glucose co-transporter 2 inhibitors in heart failure with preserved ejection fraction: A systematic review and meta-analysis[J]. Eur J Prev Cardiol, 2021, 29(6):227-229.

(收稿日期:2022-09-23 修回日期:2023-03-15)