·综述·

索格列净治疗慢性心力衰竭的研究进展

颉晓铭[1],于彤[1],刘永铭[2*]
([1]兰州大学第一临床医学院,兰州 730030;[2]兰州大学第一医院老年医学科,甘肃省老年疾病临床医学研究中心,兰州 730030)

【摘 要】 心力衰竭是一种严重的慢性进展性心脏疾病,有较高的发病率及死亡率。索格列净是一种新型的钠葡萄糖共转运蛋白-1/2抑制剂,可以同时抑制消化道及肾小管对葡萄糖的吸收。多项研究证实索格列净不仅在降低心力衰竭患者心血管死亡率及再住院率方面与钠葡萄糖共转运蛋白-2抑制剂同样有效,同时也可以降低心力衰竭患者卒中及心肌梗死的发生率。本文综述索格列净在治疗心力衰竭中的作用机制及研究进展,以期在未来心衰患者的临床治疗中提供帮助。

【关键词】 心力衰竭;索格列净;钠葡萄糖共转运蛋白-1/2抑制剂
【中图分类号】 541.6 【文献标志码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2024.08.139

Research progress of sotagliflozin in treatment of chronic heart failure

Xie Xiaoming[1], Yu Tong[1], Liu Yongming[2*]
([1]The First Clinical Medical College of Lanzhou University, Lanzhou 730030, China; [2]Department of Geriatric Medicine, The First Hospital of Lanzhou University, Gansu Clinical Medical Research Center for Geriatric Diseases, Lanzhou 730030, China)

【**Abstract**】 Heart failure is a serious chronic progressive heart disease with high morbidity and mortality. Sotagliflozin is a novel sodium and glucose cotransporter-1/2 inhibitor, which can inhibit glucose absorption in the digestive tract and renal tubules at the same time. A number of studies have confirmed that sotagliflozin is not only as effective as sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in reducing cardiovascular mortality and rehospitalization rate in patients with heart failure, but also can reduce the incidence of stroke and myocardial infarction in patients with heart failure. This article reviews the mechanism and research progress of sotagliflozin in the treatment of heart failure, in order to provide help for the clinical treatment of patients with heart failure in the future.

【**Key words**】 heart failure; sotagliflozin; sodium-glucose cotransporter-1/2 inhibitor
This work was supported by Key Research and Development Program of Gansu Province (20YF8FA079).
Corresponding author: *Liu Yongming*, *E-mail*: *cardtonm@263.net*

心力衰竭(heart failure,HF)是一种非常常见的疾病,尽管目前已有较完善的治疗方案,但从长远来看其预后仍然较差[1]。HF常与2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus,T2DM)及慢性肾脏病(chronic kidney diseases,CKD)并存,在使用钠葡萄糖共转运蛋白-2(sodium-glucose cotransporter-2,SGLT2)抑制剂管理T2DM合并HF患者血糖时,越来越多的证据表明,抑制钠葡萄糖共转运蛋白对心血管保护的益处超出了控制血糖的益处[2]。钠葡萄糖共转运蛋白抑制剂当前已被证明可有效预防T2DM患者发生HF,并降低射血分数降低型心力衰竭(heart failure with reduced ejection fraction,HFrEF)和射血分数保留型心力衰竭(heart failure with preserved ejection fraction,HFpEF)患者的心血管死亡率和HF再住院率[3]。根据随机试验的证据,欧洲指南推荐钠葡萄糖共转运蛋白抑制剂,如卡格列净、达格列净、恩格列净和索格列净等药物用于有心血管事件风险的T2DM患者,以减少HF再住院、终末期肾功能不全和心血管死亡发率[4]。然而,常用的SGLT2抑制剂,如达格列净,具有一定的局限性,缺乏主要的抗动脉粥样硬化或抗血栓形成作用。钠葡萄糖共转运蛋白-1(sodium-glucose cotransporter-1,SGLT1)抑制剂减少卒中和心肌梗死(myocardial infarction,MI)的潜在机制目前已得到综述[5,6]。在小血管疾病认知障碍

收稿日期:2023-08-02;**接受日期**:2023-11-16
基金项目:甘肃省重点研发计划(20YF8FA079)
通信作者:刘永铭,E-mail:cardtonm@263.net

模型中,抑制 SGLT1 也被认为有助于改善血管认知障碍和脑血流量[7],因为 HF 患者患认知障碍的风险增加,而其通常并未被早期识别和治疗[4]。因此双重 SGLT1/2 抑制剂索格列净成为治疗、改善 HF 患者预后的新型选择。本文总结了已有的关于索格列净治疗慢性 HF 的临床研究结果,对其有效性和安全性做一综述。

1 SGLT1 的相关研究

SGLT1 是一种低容量、高亲和力的葡萄糖转运蛋白,表达于肾近端小管,负责吸收人体约 3%的尿葡萄糖;抑制 SGLT1 会导致输送到远端肠道的葡萄糖增加,肠道 pH 值降低,肠道微生物组改变,短链脂肪酸的增加,肠促胰岛素胰高血糖素样肽-1 分泌的增加和葡萄糖依赖性促胰岛素多肽减少[6]。实验表明,SGLT1 的心肌过表达增加了小鼠心肌细胞的大小,胶原 1 基因的表达和间质纤维化,导致小鼠心脏重塑,而抑制 SGLT1 表达可以逆转小鼠心脏中的重塑现象[8]。心肌 SGLT1 表达与 HF 患者左心室扩张和功能障碍呈正相关,与年龄、性别和体质量指数无关[9]。除 HF 外,SGLT1 还与心肌缺血的病理生理学有关。最近的一项研究表明,敲低 SGLT1 可提高缺氧-复氧后的细胞活力,并在体内和离体环境中防止急性心肌缺血-再灌注损伤,且不影响葡萄糖摄取[10]。用选择性 SGLT1 抑制剂 KGA-2727 预处理小鼠可以抑制小鼠左冠状动脉前降支闭塞诱导的心脏重塑和 HF,可能成为治疗缺血性心肌病的新选择[8]。孟德尔随机化研究发现了与 SGLT1 功能降低相关的氨基酸序列改变,这些变异对心脏代谢具有保护作用,可降低 HF 发病率[11]。还有研究发现通过抑制 SGLT1 降低肠道葡萄糖吸收可能对心脏代谢具有长期的保护作用,且 SGLT1 可以促进心肌氧化应激、炎症和纤维化,表明其在 HF 发生发展中具有重要的病理生理作用[12]。因此本文认为抑制 SGLT1 同样可以作为治疗 HF 的靶点。

2 索格列净概述

索格列净,也称为 LX4211,是一种小的口服分子[6],是 SGLT1/2 的双重抑制剂[13]。SGLT2 是一种在近端肾小管中表达的高容量、低亲和力的葡萄糖转运蛋白,负责人体中约 97%的尿葡萄糖吸收和 4%~5%的尿钠吸收。抑制 SGLT2 可导致尿糖和尿钠,从而降低血糖水平、血压和体质量指数,也由于其利尿样功能,SGLT2 抑制剂可降低血糖相关毒性,促进酮体生成,并发挥抗肥大、抗纤维化和抗重构特性[14]。索格列净同时靶向负责两种葡萄糖调节的钠葡萄糖协同转运蛋白(SGLT1 和 SGLT2),对 SGLT2 的选择性约为 SGLT1 的 20 倍,而恩格列净的选择性为 2 500 倍,达格列净为 1 200 倍[15]。因此,索格列净在提供与恩格列净相似的 SGLT2 抑制作用的同时,能够提供更强的 SGLT1 抑制作用。欧盟目前仅授权索格列净治疗 1 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus,T1DM)和肥胖患者[16]。

人们普遍认为,SGLT2 负责肾脏滤过葡萄糖负荷的重吸收>80%。然而,SGLT2 抑制剂的最大剂量不能抑制>50%的滤过葡萄糖负荷。但像索格列净这样的双重 SGLT1/2 抑制剂可以通过更有效地抑制葡萄糖重吸收来克服这个问题[6]。索格列净在肾功能正常患者和中度肾功能不全患者中的应用会持续增加尿糖和短暂增加尿钠排泄,然而,由于 SGLT1 也在肠道中表达,因此即使在严重肾脏疾病患者中,其抑制也会延迟葡萄糖吸收,它在长期预防 T2DM 的微血管效应(如视网膜和神经病变)方面可能很重要[5,17,18]。在 SOLOIST-WHF[19] 和 SCORED 试验中[20],索格列净阻止了 T2DM 和 CKD 患者发生 HF,降低了 HF 患者的心血管死亡率和 HF 再住院率,这些表现与目前选择性 SGLT2 抑制剂的表现几乎相同[20]。除此之外,索格列净可将非致死性和致死性卒中及非致死性和致死性 MI 的发生率均降低 30%以上[20],但其机制仍有待确定,可能与抑制 SGLT1 对肠促胰岛素胰高血糖素样肽-1 的影响和肠道微生物组的改变有关。SGLT1 抑制对 T2DM 和 HF 患者微生物组的影响尚未完全被研究,但微生物组的改变与高血压和卒中风险有关,值得关注。

3 治疗 HF 的相关研究

3.1 SOLOIST-WHF 试验

SOLOIST-WHF 试验是用索格列净治疗 T2DM 合并近期 HF 恶化患者,该试验纳入了 1 222 例近期发生失代偿性 HF 的 T2DM 受试者,随机接受索格列净($n=608$)或安慰剂($n=614$)治疗,随访时间中位数为 9 个月,以确定索格列净预防 HF 事件或心血管死亡的有效性和安全性。与以往的 SGLT2 抑制试验不同,索格列净是在失代偿性 HF 发作后不久开始使用的,即在出院前或出院后 3 d 内。结果表明,与安慰剂相比,索格列净显著降低了 33%的心血管死亡、HF 再住院和 HF 紧急就诊的主要复

合结局的相对风险(*HR* = 0.67,95% *CI* 0.52 ~ 0.85; *P* < 0.001)。心血管死亡率在索格列净组中为 10.6%,在安慰剂组中为 12.5%(*HR* = 0.84,95% *CI* 0.58 ~ 1.22);而索格列净组的全因死亡率为 13.3%,安慰剂组为 16.3%(*HR* = 0.82,95% *CI* 0.59 ~ 1.14)[19]。索格列净组的存活和出院天数发生率比安慰剂组高 3%(*RR* = 1.03,95% *CI* 1.00 ~ 1.06; *P* = 0.027)[21]。该试验表明,在发生 HF 失代偿事件后立即开始索格列净治疗,可在死亡率方面获益,并可显著改善心血管结局[14]。

3.2 SCORED 试验

SCORED 试验探究了索格列净对 T2DM 和中度肾功能损害患者心血管和肾脏事件的影响,以确定无论白蛋白尿的程度如何,索格列净是否可以减少 T2DM 和 CKD 患者因心血管死亡或 HF 相关的死亡总数[20]。10 584 例 T2DM 和 CKD 患者[60 ml/(min · 1.73 m^2)]被随机分配接受索格列净(*n* = 5 292)或安慰剂(*n* = 5 292)治疗,随访中位数为 16 个月。结果显示,索格列净显著降低了因心血管死亡、HF 再住院和 HF 紧急就诊的综合终点(*HR* = 0.74,95% *CI* 0.63 ~ 0.88; *P* < 0.001)。对于心血管死亡或非致死性 MI 和非致死性卒中的首次死亡终点,HR 为 0.84(95% *CI* 0.72 ~ 0.99),而心血管死亡或 HF 再住院的首次发生率 HR 为 0.77(95% *CI* 0.66 ~ 0.91)[20]。该试验显示,使用索格列净可显著降低心血管死亡或 HF 再住院的风险。

SCORED 试验和 SOLOIST-WHF 试验的最新发现表明,与 SGLT2 抑制剂一样,SGLT1/2 抑制减少了心血管死亡、HF 再住院以及因 HF 的紧急就诊,并且可能进一步减少 MI 和脑卒中的发生[20]。

SOLOIST-WHF 试验的独特之处在于纳入了住院患者以及射血分数保留即 LVEF > 50% 的患者,而以往的试验仅纳入了射血分数降低的患者。然而,提前终止且 LVEF > 50% 的亚组的样本量小是其局限性。在规模相对较大的 SCORED 试验中,索格列净与 SOLOIST-WHF 试验相比[22],使上述结局的风险降低了 26%。因此,有大量的心血管证据表明,无论射血分数[23]如何,索格列净在失代偿性 HF 患者的管理中具有巨大的潜力。

另一项正在进行中的使用索格列净治疗射血分数保留的心力衰竭患者(SOTA-P-CARDIA)试验于 2023 年 5 月被接受。此研究通过心脏 MRI 评估索格列净在初期与使用 6 个月后左心室质量的减少,并与安慰剂进行比较,旨在证明索格列净在非糖尿病 HFpEF 患者的常规 HF 治疗基础上应用的益处与治疗糖尿病患者相同[14]。

3.3 改善左心房及心律失常

心脏肥大是 HFpEF 的常见前身,通常与糖酵解增加和线粒体容量降低有关[24,25]。左心房(left atrium, LA)心肌病和重塑是 HFpEF 的标志性特征,通常与 LA 扩大和心房颤动(atrial fibrillation, AF)前兆有关[26-28]。房性心律失常也是 HFpEF 的常见合并症。SGLT2 抑制已被证明可降低 HF 的心血管死亡率,不受血糖水平的影响,并可预防房性心律失常的发作[29]。

Young 等[30]研究了索格列净对正常饮食(normal diet, ND)和高脂肪饮食(high fat diet, HFD)小鼠心脏结局的影响,5 周大的雄性 C57BL/6J 小鼠被随机分为两组,一组接受 HFD,另一组接受 ND。1 周后,采用主动脉横缩术(transverse aortic constriction, TAC)诱导心脏压力过载,导致左心室肥厚重塑和心脏纤维化,但保持射血分数不变。在 TAC 后 4 周,小鼠分别以索格列净或载药灌胃治疗。在 ND 小鼠中,用索格列净治疗可以减轻 TAC 引起的心肌肥大和心肌纤维化的组织学标志物。这些益处与显著的利尿作用和尿糖增加相关,且没有向全身脂肪酸利用、循环酮体增加或心脏酮体酵解增加转变。在 HFD 小鼠中,索格列净降低了轻度升高的葡萄糖和胰岛素水平,但没有减轻 TAC 引起的心脏损伤。HFD 小鼠近端小管细胞空泡化,与索格列净诱导的利尿和血糖较少有关,这表明药物作用受到抑制。证明了双重 SGLT1/2 抑制在治疗正常血糖小鼠压力过载引起的心脏损伤中的作用[30]。

Bode 等[29]研究了索格列净长期治疗对 HFpEF 代谢综合征相关大鼠模型中 LA 重塑和心律失常发生(即心房心肌病)的影响。17 周龄 ZSF-1 肥胖大鼠(HFpEF 的代谢综合征相关模型)和野生型大鼠喂食索格列净 6 周。在 23 周时,通过超声心动图对 LA 进行体内成像,发现索格列净改善了 HFpEF 体内 LA 的增大。在体外,HFpEF 中的 LA 心肌细胞显示出心律失常自发 Ca^{2+} 释放事件(spontaneous Ca^{2+} release events, SCaE)的发生率和幅度均增加。索格列净显著降低了 SCaE 的量级,而其频率不受影响;还降低了基线时和葡萄糖内流时 CaT 的舒张,可能与钠钙交换剂(sodium-calcium exchanger, NCX)正向模式活性增加有关。这项研究表明,索格列净通过预防线粒体肿胀和减少活性氧的产生来改善代谢 HFpEF 中的 LA 重塑,且改善了 Ca^{2+} 介导的体外

细胞心律失常的明显特征(即SCaE的大小,线粒体Ca^{2+}缓冲能力,舒张期Ca^{2+}积累,NCX活性)[29]。SGLT1/2联合抑制治疗和(或)预防心房心肌病相关心律失常的安全性和有效性有待临床试验进一步评估[29]。

4 安全性与不良反应

在SOLOIST-WHF试验中,索格列净组的腹泻和严重低血糖发生率高于安慰剂组(分别为6.1%和3.4%,1.5%和0.3%)[19]。在SCORED试验中,索格列净组的腹泻、血容量不足、生殖器真菌感染和糖尿病酮症酸中毒等不良反应比安慰剂组更常见[20]。

索格列净相关的不良反应与SGLT2抑制剂相似,但如SGLT1在肠道中的表达所预期的那样,腹泻在索格列净组中也比安慰剂组更常见(SCORED:8.5%和6.0%,$P<0.000\ 1$;SOLOIST-WHF:6.9%和4.1%,$P=0.032$),增加约2%~3%,可能与药物的作用机制及其对小肠刷状缘的影响有关[19,20]。

就安全性结果而言,两项试验中索格列净组比安慰剂组均出现了更多的生殖器真菌感染(2.4%和0.9%)。尽管试验人群肾小球滤过率较低,但两组患者的急性肾损伤率相似(2.2%和2.1%;$P=0.55$),进一步证实了索格列净用于肾功能损害患者的安全性。仅在SCORED试验中,索格列净组的糖尿病酮症酸中毒比安慰剂组更常见(0.6%和0.3%,$P=0.02$)。SCORED试验和SOLOIST-WHF试验索格列净组严重低血糖的发生率相似(1.0%和1.5%),但应考虑两项试验中的研究人群不同。虽然尚无定论,但初步证据表明,SGLT1抑制可能干扰低血糖或低氧血症条件下神经元和肌细胞对葡萄糖的摄取,导致双联抑制剂治疗时降低血糖风险增加[31]。

5 总结与展望

当前研究发现,在HF失代偿发作后立即开始使用索格列净,可显著降低T2DM患者心血管死亡率;在T2DM患者中,无论基线特征如何,包括HF、CKD和脑血管状态,索格列净都降低了HF复合终点;而在T2DM和HF患者中,索格列净降低了与LVEF水平无关的HF复合终点,HFpEF患者的复合结局发生显著降低。这些发现表明,在预防HF事件方面,索格列净广泛适用于T2DM患者和HFpEF患者。

从目前的证据来看,SGLT1/2抑制剂索格列净在预防和降低T2DM和CKD患者合并HF的心血管死亡率和HF再住院方面与更具选择性的SGLT2抑制剂效果相当。SGLT1抑制增加了SGLT2抑制的益处,SGLT1/2抑制的相对增加可降低MI和卒中以及因HF再住院和紧急就诊的风险。因此,在T2DM患者中,与SGLT2抑制剂相比,索格列净可以更好地预防HF,但这一假设仍需要在有足够把握度的直接比较试验中进一步证实。目前Lexicon Pharmaceuticals已宣布索格列净获美国食品药品管理局上市批准,用于降低成年患者发生心血管死亡、HF再住院或接受急救的风险。无论如何,发现SGLT1/SGLT2抑制的相对增加可降低患者发生MI和脑卒中的风险,以及减少HF再住院和紧急就诊,为进一步改善HF患者的生活质量和减轻HF和T2DM相关的医疗负担提供了机会。

【参考文献】

[1] Slíva J. SGLT-2 inhibition: a useful tool in the treatment of heart failure with reduced and preserved ejection fraction[J]. Vnitr Lek, 2022, 68(6): 393-397. DOI: 10.36290/vnl.2022.080.

[2] de Boer RA, Núñez J, Kozlovski P, *et al*. Effects of the dual sodium-glucose linked transporter inhibitor, licogliflozin *vs* placebo or empagliflozin in patients with type 2 diabetes and heart failure[J]. Br J Clin Pharmacol, 2020, 86(7): 1346-1356. DOI: 10.1111/bcp.14248.

[3] Herrington WG, Savarese G, Haynes R, *et al*. Cardiac, renal, and metabolic effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors: a position paper from the European Society of Cardiology ad-hoc task force on sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors[J]. Eur J Heart Fail, 2021, 23(8): 1260-1275. DOI: 10.1002/ejhf.2286.

[4] McDonagh TA, 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. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab368.

[5] Pitt B, Bhatt DL. Does SGLT1 inhibition add benefit to SGLT2 inhibition in type 2 diabetes?[J]. Circulation, 2021, 144(1): 4-6. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.054442.

[6] Cefalo CMA, Cinti F, Moffa S, *et al*. Sotagliflozin, the first dual SGLT inhibitor: current outlook and perspectives[J]. Cardiovasc Diabetol, 2019, 18(1): 20. DOI: 10.1186/s12933-019-0828-y.

[7] Ishida N, Saito M, Sato S, *et al*. Mizagliflozin, a selective SGLT1 inhibitor, improves vascular cognitive impairment in a mouse model of small vessel disease[J]. Pharmacol Res Perspect, 2021, 9(5): e00869. DOI: 10.1002/prp2.869.

[8] Sawa Y, Saito M, Ishida N, *et al*. Pretreatment with KGA-2727, a selective SGLT1 inhibitor, is protective against myocardial infarction-induced ventricular remodeling and heart failure in mice[J]. J Pharmacol Sci, 2020, 142(1): 16-25. DOI: 10.1016/j.jphs.2019.11.001.

[9] Sayour AA, Oláh A, Ruppert M, *et al*. Characterization of left ventricular myocardial sodium-glucose cotransporter 1 expression in patients with end-stage heart failure[J]. Cardiovasc Diabetol, 2020, 19(1): 159. DOI: 10.1186/s12933-020-01141-1.

[10] Li Z, Agrawal V, Ramratnam M, *et al*. Cardiac sodium-dependent glucose cotransporter 1 is a novel mediator of ischaemia/reperfusion injury[J]. Cardiovasc Res, 2019, 115(11): 1646-1658. DOI: 10.1093/cvr/cvz037.

[11] Seidelmann SB, Feofanova E, Yu B, *et al*. Genetic variants in SGLT1, glucose tolerance, and cardiometabolic risk[J]. J Am Coll Cardiol, 2018, 72(15): 1763-1773. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.07.061.

[12] Sayour AA, Ruppert M, Oláh A, *et al*. Effects of SGLT2 inhibitors beyond glycemic control-focus on myocardial SGLT1[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(18): 9852. DOI: 10.3390/ijms22189852.

[13] Cefalu WT, Riddle MC. SGLT2 inhibitors: the latest "new kids on the block"![J]. Diabetes Care, 2015, 38(3): 352-354. DOI: 10.2337/dc14-3048.

[14] Iyer N, Hussein S, Singareddy S, *et al*. Sotagliflozin *vs* dapagliflozin: a systematic review comparing cardiovascular mortality[J]. Cureus, 2023, 15(9): e45525. DOI: 10.7759/cureus.45525.

[15] Cinti F, Moffa S, Impronta F, *et al*. Spotlight on ertugliflozin and its potential in the treatment of type 2 diabetes: evidence to date[J]. Drug Des Devel Ther, 2017, 11: 2905-2919. DOI: 10.2147/DDDT.S114932.

[16] Brosius FC, Vandvik PO. Cardioprotection with yet another SGLT2 inhibitor — an embarrassment of riches[J]. N Engl J Med, 2021, 384(2): 179-181. DOI: 10.1056/NEJMe2033176.

[17] Lee YT, Mohd Ismail NI, Wei LK. Microbiome and ischemic stroke: a systematic review[J]. PLoS One, 2021, 16(1): e0245038. DOI: 10.1371/journal.pone.0245038.

[18] Pitt B, Steg G, Leiter LA, *et al*. The role of combined SGLT1/SGLT2 inhibition in reducing the incidence of stroke and myocardial infarction in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Cardiovasc Drugs Ther, 2022, 36(3): 561-567. DOI: 10.1007/s10557-021-07291-y.

[19] Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, *et al*. Sotagliflozin in patients with diabetes and recent worsening heart failure[J]. N Engl J Med, 2021, 384(2): 117-128. DOI: 10.1056/NEJMoa2030183.

[20] Bhatt DL, Szarek M, Pitt B, *et al*. Sotagliflozin in patients with diabetes and chronic kidney disease[J]. N Engl J Med, 2021, 384(2): 129-139. DOI: 10.1056/NEJMoa2030186.

[21] Szarek M, Bhatt DL, Steg PG, *et al*. Effect of sotagliflozin on total hospitalizations in patients with type 2 diabetes and worsening heart failure: a randomized trial[J]. Ann Intern Med, 2021, 174(8): 1065-1072. DOI: 10.7326/M21-0651.

[22] Volpe M, Patrono C. The value of sotagliflozin in patients with diabetes and heart failure detracted by an unexpected ending[J]. Eur Heart J, 2021, 42(15): 1458-1459. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab136.

[23] Shah SR, Ali A, Ikram S. Sotagliflozin and decompensated heart failure: results of the SOLOIST-WHF trial[J]. Expert Rev Clin Pharmacol, 2021, 14(5): 523-525. DOI: 10.1080/17512433.2021.1908123.

[24] Piao L, Sidhu VK, Fang YH, *et al*. FOXO1-mediated upregulation of pyruvate dehydrogenase kinase-4 (PDK4) decreases glucose oxidation and impairs right ventricular function in pulmonary hypertension: therapeutic benefits of dichloroacetate[J]. J Mol Med (Berl), 2013, 91(3): 333-346. DOI: 10.1007/s00109-012-0982-0.

[25] Leong HS, Grist M, Parsons H, *et al*. Accelerated rates of glycolysis in the hypertrophied heart: are they a methodological artifact?[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2002, 282(5): E1039-E1045. DOI: 10.1152/ajpendo.00507.2001.

[26] Goette A, Kalman JM, Aguinaga L, *et al*. EHRA/HRS/APHRS/SOLAECE expert consensus on atrial cardiomyopathies: definition, characterisation, and clinical implication[J]. J Arrhythm, 2016, 32(4): 247-278. DOI: 10.1016/j.joa.2016.05.002.

[27] Hohendanner F, Messroghli D, Bode D, *et al*. Atrial remodelling in heart failure: recent developments and relevance for heart failure with preserved ejection fraction[J]. ESC Heart Fail, 2018, 5(2): 211-221. DOI: 10.1002/ehf2.12260.

[28] Hohendanner F, Heinzel FR, Blaschke F, *et al*. Pathophysiological and therapeutic implications in patients with atrial fibrillation and heart failure[J]. Heart Fail Rev, 2018, 23(1): 27-36. DOI: 10.1007/s10741-017-9657-9.

[29] Bode D, Semmler L, Wakula P, *et al*. Dual SGLT-1 and SGLT-2 inhibition improves left atrial dysfunction in HFpEF[J]. Cardiovasc Diabetol, 2021, 20(1): 7. DOI: 10.1186/s12933-020-01208-z.

[30] Young SL, Ryan L, Mullins TP, *et al*. Sotagliflozin, a dual SGLT1/2 inhibitor, improves cardiac outcomes in a normoglycemic mouse model of cardiac pressure overload[J]. Front Physiol, 2021, 12: 738594. DOI: 10.3389/fphys.2021.738594.

[31] Koepsell H. The Na^+-D-glucose cotransporters SGLT1 and SGLT2 are targets for the treatment of diabetes and cancer[J]. Pharmacol Ther, 2017, 170:148-165. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2016.10.017.

(编辑：温玲玲)