

达格列净联合美托洛尔治疗2型糖尿病合并阵发性心房颤动的临床观察

董梅, 孙旭杜, 张 珊

邢台市第三医院心内科 (河北邢台 054000)

【摘要】目的 观察达格列净联合美托洛尔对 2 型糖尿病 (T2DM) 合并阵发性心房颤动 (PAF) 的临床疗效, 及对患者 P 波离散度、心房电生理参数的影响。**方法** 90 例 T2DM 合并 PAF 患者随机分为对照组及观察组各 45 例。对照组患者在基础疾病治疗后给予口服美托洛尔, 观察组在对照组基础上再口服达格列净, 两组均治疗 6 个月。观察两组患者治疗前后的 PAF 发作次数、持续时间、平均心率、空腹血糖 (FPG)、餐后 2h 血糖 (2hPG)、糖化血红蛋白 (HbA1c), 以及最长 P 波、最短 P 波、P 波离散度、心房电生理参数 (心房相对不应期、心房有效不应期) 等指标变化, 比较两组 PAF 临床疗效、总有效率及药品不良反应。**结果** 两组总有效率差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 但观察组临床疗效优于对照组 ($P < 0.01$)。治疗后, 两组患者的 PAF 发作次数均较前减少 ($P < 0.01$), PAF 持续时间、最长 P 波、最短 P 波、P 波离散度均较前缩短 ($P < 0.05$), 平均心率和 FPG、2hPG 及 HbA1c 水平较前降低 ($P < 0.01$), 心房相对不应期与心房有效不应期较前延长 ($P < 0.01$); 除最短 P 波外, 观察组上述各项指标均明显优于对照组 ($P < 0.05$)。两组不良反应均较轻微, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** 达格列净联合美托洛尔可改善 T2DM 合并 PAF 临床症状, 其机制可能与改善患者 P 波离散度及心房电生理参数有关。

【关键词】 达格列净; 美托洛尔; 2 型糖尿病; 阵发性心房颤动; 心房电生理参数; P 波离散度

Clinical study of dagglizin combined with metoprolol in the treatment of type 2 diabetes with paroxysmal atrial fibrillation

Mei DONG, Xu-Du SUN, Shan ZHANG

Department of Cardiology, Xingtai Third Hospital, Xingtai 054000, Hebei Province, China

Corresponding author: Mei DONG, Email: sxudu@126.com

【Abstract】Objective To observe the clinical effect of dagglizin combined with metoprolol on patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) complicated with paroxysmal atrial fibrillation (PAF) and its effect on P wave dispersion and atrial electrophysiological parameters. **Methods** 90 patients with T2DM and PAF were randomly divided into control group and observation group, with 45 cases in each group. Patients in the control group were given oral metoprolol after treatment of basic diseases, and patients in the observation group were given oral

DOI: 10.19960/j.issn.1005-0698.202306004

基金项目: 河北省邢台市重点研发计划自筹项目 (2021ZC109)

通信作者: 董梅, 硕士, 主治医师, Email: sxudu@126.com

<https://ywlxhx.whuzhmedj.com/>

dagglizin on the basis of the control group. Both groups were treated for 6 months. The number of PAF episodes, duration, average heart rate, fasting blood glucose (FPG), postprandial 2h blood glucose (2hPG), glycosylated hemoglobin (HbA1c), as well as the longest P wave, shortest P wave, P wave dispersion, atrial electrophysiological parameters (atrial relative refractory period, atrial effective refractory period) and other indicators were observed before and after treatment in the two groups, and the clinical efficacy, total effective rate, and adverse drug reactions of PAF in the two groups were compared. **Results** There was no significant difference in the total effective rate between the two groups ($P>0.05$), but the clinical efficacy of the observation group was better than that of the control group ($P<0.01$). After treatment, the number of PAF episodes in both groups decreased compared to the previous period ($P<0.01$), the duration of PAF, the longest P wave, the shortest P wave, and the dispersion of P wave were shortened compared to the previous period ($P<0.05$), the average heart rate and the levels of FPG, 2hPG, and HbA1c were decreased compared to the previous period ($P<0.01$), and the relative and effective atrial refractory periods were prolonged compared to the previous period ($P<0.01$). Except for the shortest P wave, the above indicators in the observation group were significantly better than those in the control group ($P<0.05$). The adverse reactions in both groups were slight, with no statistically significant difference ($P>0.05$). **Conclusion** Dagglizin combined with metoprolol can improve the clinical symptoms of T2DM patients with PAF. The mechanism may be related to the improvement of P wave dispersion and atrial electrophysiological parameters.

【Keywords】 Dagglizin; Metoprolol; Type 2 diabetes; Paroxysmal atrial fibrillation; Atrial electrophysiological parameters; P wave dispersion

2型糖尿病 (diabetes mellitus type 2, T2DM) 是全球性公共卫生疾病, 严重威胁人类的健康, 目前发现 T2DM 患者中约有 4.5% 合并阵发性心房颤动 (paroxysmal atrial fibrillation, PAF), 导致患者出现脑栓塞、肾功能损伤等不良结局^[1-2]。体表心电图 P 波变化可反映心房电活动情况, P 波离散度可反映心房内不同部位电传导活动情况。有研究^[3-4]显示, 当心电图产生最大 P 波离散度时, 预示患者存在 PAF, 因此 P 波离散度是少数可预测 PAF 的体表心电图指标。达格列净为钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 (sodium-glucose cotransporter2, SGLT2) 抑制剂, 降糖效果确切, 且研究显示, 达格列净可降低 T2DM 患者体重和并发 PAF 的风险^[5]。美托洛尔具有减慢心率、降低血压、延长心肌细胞绝对不应期的作用, 同时可减轻心房肌应力, 是临床治疗 PAF 或心房颤动 (以下简称“房颤”) 的常用药物^[6]。达格列净联合美托洛尔有可能成为治疗 T2DM 合并 PAF 的新治疗方案, 但目前国内鲜有研究报道。本研究观察达格列净联合美托洛尔治疗 T2DM 合并 PAF 的临床疗效, 及其对患者 P 波离散度、心房电生理参数的影响。

报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究通过邢台市第三医院医学伦理委员会审核批准 (批号: XTDSYLL21-016)。选取 2021 年 4 月—2021 年 11 月邢台市第三医院心内科收治的 T2DM 合并 PAF 患者 90 例为研究对象, 入组患者均签署知情同意书。

病例纳入标准: ①符合《国家基层糖尿病防治管理指南 (2018)》中 T2DM 诊断标准^[7]; ②符合 PAF 诊断标准^[8]; ③年龄 46~85 岁; ④近 3 个月糖化血红蛋白 (glycosylated hemoglobin type A1c, HbA1c) 小于 8%; ⑤近 1 个月未服用转复心律药物。排除标准: ①合并高血压病; ②合并心力衰竭; ③合并肺动脉高压; ④合并其他心律失常, 如频发房性早搏或室性早搏、房室传导阻滞、室上性心动过速、严重窦性心律过缓 (静息下心率小于 50 次/min) 等; ⑤甲状腺功能异常; ⑥肝肾功能不全; ⑦对本研究应用药物过敏; ⑧合并恶性肿瘤及血液系统疾病。

采用随机数字表法将入组患者分为观察组和对照组各45例。

1.2 治疗方法

两组患者均给予基础治疗：盐酸二甲双胍片（中美上海施贵宝有限公司，规格：0.5 g，批号：ACD7513）0.5 g，po，tid；甘精胰岛素注射液（赛诺菲制药有限公司，规格：3 mL：300 U，批号：CBJL011）15 U，ih，qd；合并冠心病者给予阿司匹林肠溶片（拜耳医药保健有限公司，规格：100 mg，批号：BJ63165）100 mg，po，qd；阿托伐他汀钙片（辉瑞制药有限公司，规格：20 mg，批号：FT1002）20 mg，po，qd。

在此基础治疗上，对照组加用酒石酸美托洛尔片（以岭药业，规格：25 mg×20 s，批号：2202A24）25 mg，po，bid。观察组在对照组基础上再加用达格列净片（阿斯利康制药有限公司，规格：10 mg，批号：NC2321）10 mg，po，qd。两组均治疗6个月。

1.3 观察指标

1.3.1 PAF临床症状随访

每月对患者进行电话随访，直至6个月进行复查，记录患者治疗前后PAF发作持续时间、发作次数（月）、平均心率。

1.3.2 PAF临床疗效评价

治疗6个月后，分别对两组患者进行临床疗效及总有效率评估。疗效评定标准：显效：PAF发作次数消失或减少90%，静息状态下心率在60~80次/min，或恢复为窦性心律；有效：症状自觉好转，PAF仍时有发作，发作次数减少61%~89%，静息状态下心率在81~90次/min；无效：症状无缓解，发作次数减少60%以下，静息状态下心率与治疗前相比无变化或增快，或进展为持续性房颤^[8]。总有效率 = (显效例数 + 有效例数) / 总例数 × 100%。

1.3.3 血糖指标检测

分别在治疗前及治疗6个月后，嘱患者空腹及餐后2 h来我院门诊抽取静脉血3 mL，检测空腹血糖（fasting blood glucose, FPG）、餐后2 h血糖（blood glucose 2 hours after meal, 2hPG）和HbA1c水平。其中FPG及2hPG检测采用全自动生化分析仪（日本Olympus公司，型号：AU640），HbA1c检测采用全自动糖化血红蛋白分析仪（美国BIO-RAD公司，型号：

VARIANT-II）。

1.3.4 心电图检查及P波离散度测量

分别在治疗前及治疗6个月后对两组患者行心电图检查，记录患者心率及P波离散度。P波离散度测量：常规心电图取平稳后的8个周期，12导联同时记录，对3~5个P波时限进行不间断测量，重复2~3次取平均值。其中最长的P波时限记作 P_{max} ，最短P波时限记作 P_{min} ，P波离散度即为 $P_{max}-P_{min}$ ，记作Pd。

1.3.5 心房电生理参数检测

分别在治疗前及治疗6个月后，应用DF-5A型心脏电生理刺激仪，采用刺激电极起搏心房法^[9]检测患者心房电生理参数。起搏前对患者进行食管调搏，首先选用S1-S2起搏方式，S1-S1间期分别选用500，400，300 ms，当扫描至250 ms时（S1-S2期）将步长调整为2 ms，逐步向下反复扫描，直至S2后无心房波出现，扫描途中详尽记录心房相对不应期及心房绝对不应期。

1.3.6 药品不良反应

治疗期间观察并记录两组患者的不良反应，包括而但不限于低血糖、恶心、呕吐、肾功能异常、嗜睡、口干、尿多、尿路感染、甲状腺功能异常等。

1.4 统计学分析

采用SPSS 21.0软件进行统计分析，符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，比较采用 t 检验，不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示，比较采用Mann-Whitney U 检验；计数资料以例数和百分比表示，比较采用 χ^2 检验或Fisher确切概率法，等级有序资料采用Wilcoxon秩和检验。

2 结果

2.1 基线资料比较

两组患者的年龄、性别、T2DM病程、PAF病程等基本临床资料比较，差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ），具有可比性。具体见表1。

2.2 治疗前后PAF临床症状变化比较

治疗前，两组患者PAF的发作次数、持续时间及平均心率比较，差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ）。治疗后，两组患者的发作次数均较治疗前减少，持续时间较前缩短，平均心率也较前降低（ $P < 0.01$ ）；且观察组治疗后PAF发作次数、持续时间、平均心率均优于对照组（ $P < 0.01$ ）。见表2。

表1 两组患者一般临床资料比较 ($n, \bar{x} \pm s, n=45$)Table 1. Comparison of patients' general clinical data between the two groups ($n, \bar{x} \pm s, n=45$)

组别	性别		平均年龄 (岁)	T2DM病程 (年)	PAF病程 (年)	合并冠心病 (例)
	男	女				
观察组	20	25	62.47 ± 5.85	9.16 ± 2.35	1.00 ± 0.70	21
对照组	23	22	63.64 ± 7.77	8.78 ± 2.16	1.22 ± 0.73	15
t/χ^2	0.401		0.807	0.799	1.459	1.667
P	0.527		0.422	0.427	0.148	0.197

表2 两组患者治疗前后PAF临床症状变化比较 [$\bar{x} \pm s, M(P_{25}, P_{75}), n=45$]

Table 2. Comparison of clinical symptom changes of PAF between the two groups

[$\bar{x} \pm s, M(P_{25}, P_{75}), n=45$]

组别	发作次数 (次/月)		Z	P	持续时间 (h)		Z	P	平均心率 (次/min)		t	P
	治疗前	治疗后			治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
	观察组	4 (4,5)			1 (0,1)	8.151			<0.001	3 (2,4)		
对照组	4 (4,5)	1 (1,2)	8.154	<0.001	3 (2,4)	2 (2,2)	5.149	<0.001	88.84 ± 5.26	85.13 ± 3.56	3.918	<0.001
t/Z	0.221	4.889			0.530	3.076			0.467	5.658		
P	0.825	0.000			0.596	0.002			0.642	<0.001		

2.3 PAF临床疗效比较

观察组总有效率高于对照组,但差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。观察组临床疗效优于对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。见表3。

2.4 治疗前后血糖指标变化比较

治疗前,两组患者FPG、2hPG及HbA1c水平比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后,两组患者的FPG、2hPG及HbA1c水平均较治疗

前明显降低 ($P < 0.01$);且观察组FPG、2hPG及HbA1c水平均低于对照组 ($P < 0.05$)。见表4。

2.5 治疗前后P波特征变化情况

治疗前,两组患者 P_{max} 、 P_{min} 及Pd特征比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后,两组患者的 P_{max} 、 P_{min} 及Pd均较治疗前明显缩短 ($P < 0.05$);且观察组治疗后的 P_{max} 及Pd均明显短于对照组 ($P < 0.01$)。见表5。

表3 两组患者临床疗效及总有效率比较 ($n, \%$)Table 3. Comparison of clinical efficacy and total effective rate between the two groups ($n, \%$)

组别	例	显效	有效	无效	总有效率 (%)
观察组	45	15	29	1	97.78
对照组	45	0	40	5	88.89
Z/χ^2			4.265		2.857
P			0.001		0.091

表4 两组患者治疗前后血糖指标变化比较 ($\bar{x} \pm s, n=45$)Table 4. Comparison of glucose metabolism index changes before and after treatment between two groups of patients ($\bar{x} \pm s, n=45$)

组别	FPG ($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)		t	P	2hPG ($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)		t	P	HbA1c (%)		t	P
	治疗前	治疗后			治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
	观察组	7.85 ± 0.19			6.14 ± 0.11	52.249			<0.001	9.81 ± 1.02		
对照组	7.82 ± 0.18	6.49 ± 0.25	28.962	<0.001	9.72 ± 1.13	8.72 ± 0.95	4.544	<0.001	7.47 ± 0.44	7.12 ± 0.41	3.904	<0.001
t	0.769	8.596			0.397	2.346			0.335	7.076		
P	0.444	<0.001			0.693	0.021			0.739	<0.001		

表5 两组患者治疗前后P波特征变化比较 ($\bar{x} \pm s$, ms, $n=45$)

Table 5. Comparison of changes in P-wave characteristics before and after treatment between two groups of patients ($\bar{x} \pm s$, ms, $n=45$)

组别	P _{max}		t	P	P _{min}		t	P	Pd		t	P
	治疗前	治疗后			治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
观察组	119.33 ± 5.85	105.09 ± 4.20	13.264	<0.001	73.20 ± 6.74	70.27 ± 3.77	2.545	0.013	46.13 ± 3.39	35.29 ± 3.18	15.645	<0.001
对照组	117.84 ± 5.50	109.82 ± 3.26	8.415	<0.001	72.09 ± 6.01	69.50 ± 6.04	2.039	0.044	45.76 ± 2.95	39.56 ± 2.33	11.064	<0.001
t	1.245	5.968			0.825	0.725			0.552	7.266		
P	0.217	<0.001			0.412	0.470			0.582	<0.001		

2.6 治疗前后电生理参数变化比较

治疗前，两组患者心房相对不应期及有效不应期比较，差异无统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后，两组患者的心房相对不应期及心房有效不应期均较治疗前延长 ($P < 0.01$)；且观察组心房相对不应期及心房有效不应期明显较对照组更

长 ($P < 0.05$)。见表 6。

2.7 药品不良反应比较

观察组出现 1 例轻微尿路感染，不良反应发生率为 2.22%，对照组未见相关药品不良反应，发生率为 0%，两组发生率比较差异无统计学意义 (Fisher 确切概率法 $P=1.000$)。

表6 两组患者治疗前后心房电生理参数变化 ($\bar{x} \pm s$, ms, $n=45$)

Table 6. Comparison of atrial electrophysiological parameter changes before and after treatment between two groups of patients ($\bar{x} \pm s$, ms, $n=45$)

组别	心房相对不应期		t	P	心房有效不应期		t	P
	治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
观察组	222.67 ± 16.15	261.56 ± 16.92	11.440	<0.001	210.89 ± 18.07	231.78 ± 14.51	6.047	<0.001
对照组	224.00 ± 11.95	253.11 ± 13.62	10.777	<0.001	211.33 ± 17.91	224.22 ± 14.69	3.733	<0.001
t	0.444	2.610			0.116	2.456		
P	0.658	0.011			0.908	0.016		

3 讨论

PAF 病因复杂，与冠心病、风湿性心脏病、高血压病及高龄明显相关^[10]，若不及时对疾病加以控制，易进展为房颤，造成脑卒中、肺动脉栓塞、心肌梗死等不良事件的发生^[11]。对于 T2DM 患者而言，血糖波动及氧化应激易造成患者心脏自主神经损害，引发心房电重构，被证实是发生 PAF 重要的危险因素^[12-13]。

达格列净是新型降糖药物 SGLT2 抑制剂，可增加肾脏葡萄糖排泄量，1 d 排糖量可达 70 g，通过“消峰去谷”改善糖尿病患者血糖波动情况，从而达到平稳控制血糖的作用^[12]。另外，达格列净可增加尿钠排泄，减少水钠潴留，降低血压，减轻心脏前后负荷^[14]，并改善糖尿病患者氧化应激水平^[15]，使 T2DM 患者心血管系统受益。目前，SGLT2 抑制剂是否可作为 T2DM 合并 PAF 治疗

或预防用药尚存在争议，但有学者通过多中心研究发现，达格列净可减少 T2DM 合并 PAF 患者房颤、心房扑动发作持续时间，减少发作次数，改善患者临床症状^[16]。美托洛尔为 β_1 受体阻断药，可降低心率，延长心肌细胞有效不应期，并具有负性肌力作用，可降低血压减少心房应力，增强心房肌延展性^[17]，且有研究发现美托洛尔与胺碘酮^[18]、稳心颗粒^[19]等药物联用治疗 PAF 有较好临床疗效。目前国内对达格列净联合美托洛尔治疗 T2DM 合并 PAF 的临床研究尚少见。本研究结果表明，治疗 6 个月后，对照组患者 PAF 发作次数减少、持续时间缩短，平均心率减慢，FPG、2hPG 及 HbA1c 水平降低，可能由于糖尿病基础治疗改善了患者糖代谢水平，加之美托洛尔阻断 β_1 受体，延长心房肌细胞绝对不应期，减少了 PAF 的发生。而观察组患者加用达格列净后，血糖指标及 PAF 相关临床症状改善情况更佳，说明

两种药物联用治疗 PAF 更为有效,可能是由于达格列净改善血糖同时,减轻 T2DM 患者血糖波动并降低氧化应激水平,从而减少心脏自主神经损害,降低心房应力,抑制心房重构,因此患者的临床症状改善更为明显。观察两组治疗 PAF 的临床疗效,结果显示,两组总有效率差异无统计学意义,但观察组总体临床疗效明显优于对照组,这与患者的 PAF 临床症状改变可相印证。

体表心电图 P 波可在一定程度上反映心房电活动是否存在异常,是心房除极电位变化的体表体现,P 波离散度变化已被证实可预测 PAF 的发生及复发^[4]。目前研究认为, P_{max} 大于 110 ms, P_d 大于 40 ms,说明心房内出现传导延迟,有可能发生 PAF^[20]。房颤的病理基础是结构重构与电重构,两者相互影响,相互促进。研究显示,心房不应期的时限长短,可在一定程度上说明和预测 PAF 的发生^[21]。本研究结果表明,治疗后两组患者 P_{max} 、 P_{min} 及 P_d 均较治疗前明显缩短,心房相对不应期及心房有效不应期则较前延长,说明治疗后两组患者心房电生理传导有所改善,并且延长心房动作电位和有效不应期,这与患者 PAF 临床症状、临床疗效结果相呼应。与对照组相比,达格列净联合美托洛尔治疗后, P_{max} 及 P_d 进一步缩短,心房相对不应期及心房有效不应期延长。分析原因,达格列净进一步稳定血糖后,氧化应激标志物晚期糖基化终末产物表达受抑制,减少其与受体结合后对成纤维细胞的激活,从而抑制成纤维细胞增殖,抑制纤维化后改善电传导^[22],并且达格列净可直接减少胶原沉积,改善心肌纤维化,抑制心肌结构重构,增加电活动稳定性^[23]。另外,血糖稳定可改善糖尿病患者心肌细胞 Ca^{2+} 稳态,减少心律失常的发生^[24],而达格列净可直接降低心脏成纤维细胞钠氢交换器-1 的 mRNA 表达,减少心房肌细胞 Na^+ 、 Ca^{2+} 超载引起的触发活动,改善心房电生理参数,逆转心房电重构^[25]。

综上所述,达格列净联合美托洛尔可有效改善 T2DM 合并 PAF 临床症状,其机制可能与改善患者 P 波离散度及心房电生理参数有关。

参考文献

- 1 Mantovani A, Rigolon R, Civettini A, et al. Hyperuricemia is associated with an increased prevalence of paroxysmal atrial fibrillation in patients with type 2 diabetes referred for clinically indicated 24-h holter monitoring[J]. *J Endocrinol Invest*, 2018, 41(2): 223-231. DOI: 10.1007/s40618-017-0727-4.
- 2 姜嫻, 杨文娟. 达格列净对老年 2 型糖尿病肾病患者肾功能及血管内皮因子的影响观察[J]. *中国药师*, 2022, 25(6): 1032-1036. [Jiang Y, Yang WJ. Effects of dapagliflozin on renal function and vascular endothelial factor in elderly patients with type 2 diabetic nephropathy[J]. *China Pharmacist*, 2022, 25(6): 1032-1036.] DOI: 10.19962/j.cnki.issn1008-049X.2022.06.017.
- 3 De With RR, Erkuner O, Rienstra M, et al. Temporal patterns and short-term progression of paroxysmal atrial fibrillation: data from RACEV[J]. *Europace*, 2020, 22(8): 1162-1172. DOI: 10.1093/europace/ euaa123.
- 4 麻友键. P 波离散度对孤立性阵发性房颤发生的预测价值[J]. *临床医学研究与实践*, 2018, 3(6): 1-3. [Ma YJ. The value of P-wave dispersion for prediction of lone paroxysmal atrial fibrillation[J]. *Clin Med Res and Pract*, 2018, 3(6): 1-3.] DOI: 10.19347/j.cnki.2096-1413.201806001.
- 5 Chan YH, Chen SW, Chao TF, et al. The impact of weight loss related to risk of new-onset atrial fibrillation in patients with type 2 diabetes mellitus treated with sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2021, 20(1): 93-106. DOI: 10.1186/s12933-021-01285-8.
- 6 林小凤. 美托洛尔联合厄贝沙坦治疗老年阵发性心房颤动的疗效[J]. *心血管康复医学杂志*, 2016, 25(3): 305-308. [Lin XF. Therapeutic effect of metoprolol combined irbesartan on aged patients with paroxysmal atrial fibrillation[J]. *Chinese Journal of Cardiovascular Rehabilitation Medicine*, 2016, 25(3): 305-308.] DOI: 10.3969/j.issn.1008-0074.2016.03.21.
- 7 中华医学会糖尿病学分会, 国家基层糖尿病防治管理办公室. 国家基层糖尿病防治管理指南(2018)[J]. *中华内科杂志*, 2018, 57(12): 885-893. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2018.12.003.
- 8 黄从新, 张澍, 黄德嘉, 等. 心房颤动: 目前的认识和治疗建议-2015[J]. *中国心脏起搏与电生理杂志*, 2015, 29(5): 377-434. [Huang CX, Zhang S, Huang DJ, et al. Atrial fibrillation: current understanding and treatment recommendations - 2015[J]. *Chinese Journal of Cardiac Pacing and Electrophysiology*, 2015, 29(5): 377-434.] DOI: 10.13333/j.cnki.cjpe.2015.05.001.

- 9 石铭宇, 滕世超, 姜丽, 等. 阿托伐他汀对犬心房及肺静脉电活动的影响[J]. 心脏杂志, 2016, 28(2): 157-159. [Shi MY, Teng SC, Jiang L, et al. Effects of atorvastatin on atrial and pulmonary vein electrical activity[J]. Chinese Heart Journal, 2016, 28(2): 157-159.] DOI: 10.13191/j.chj.2016.0042.
- 10 Wijesurendra RS, Casadei B. Mechanisms of atrial fibrillation[J]. Heart, 2019, 105(24): 1860-1867. DOI: 10.1136/heartjnl-2018-314267.
- 11 Sagris M, Vardas EP, Theofilis P, et al. Atrial fibrillation: pathogenesis, predisposing factors, and genetics[J]. Int J Mol Sci, 2021, 23(1): 6-22. DOI: 10.3390/ijms23010006.
- 12 唐平, 孙致连, 程筱玲, 等. 达格列净或阿卡波糖联合二甲双胍对初诊 2 型糖尿病患者血糖波动的影响比较[J]. 药物流行病学杂志, 2022, 31(7): 435-438. [Tang P, Sun ZL, Cheng XL, et al. Comparison of effects of dapagliflozin or acarbose combined with metformin on glycemic variability in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus patients[J]. Chinese Journal of Pharmacoepidemiology, 2022, 31(7): 435-438.] DOI: 10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2022.07.001.
- 13 王擎, 王建礼, 王海英, 等. 糖尿病对心房颤动的作用[J]. 国际心血管病杂志, 2020, 47(1): 40-43. [Wang Q, Wang JL, Wang HY, et al. Effect of diabetes on atrial fibrillation[J]. International Journal of Cardiovascular Diseases, 2020, 47(1): 40-43.] DOI: 10.3969/j.issn.1673-6583.2020.01.010.
- 14 陈宇宁, 严萍, 刘如松. 达格列净治疗糖尿病合并高血压的临床效果[J]. 临床合理用药杂志, 2021, 14(11): 50-53. [Chen YN, Yan P, Liu RS. Clinical effect of dagglin on diabetes complicated with hypertension[J]. Journal of Clinical Rational Drug Use, 2021, 14(11): 50-53.] DOI: 10.15887/j.cnki.13-1389/r.2021.31.016.
- 15 李茂, 罗定兰. 达格列净对单用二甲双胍血糖控制不佳 2 型糖尿病患者的疗效及氧化应激的影响[J]. 临床内科杂志, 2021, 38(10): 678-681. [Li M, Luo DL. Effect of dapagliflozin on therapeutic effect and oxidative stress in type 2 diabetic patients with poor glycemic control of metformin alone [J]. Journal of Clinical Internal Medicine, 2021, 38(10): 678-681.] DOI: 10.3969/j.issn.1001-9057.2021.10.009.
- 16 Zelniker TA, Bonaca MP, Furtado RHM, et al. Effect of dapagliflozin on atrial fibrillation in patients with type 2 diabetes mellitus: insights from the DECLARE-TIMI 58 Trial[J]. Circulation, 2020, 141(15): 1227-1234. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044183.
- 17 黄洁, 江海英. 酒石酸美托洛尔联合胺碘酮治疗冠心病伴快速性心律失常患者的临床疗效及其安全性[J]. 临床合理用药杂志, 2022, 15(9): 39-41, 45. [Huang J, Jiang HY. Clinical efficacy and safety of metoprolol tartrate combined with amiodarone in the treatment of coronary heatt disease with tachyarrhythmia[J]. Journal of Clinical Rational Drug Use, 2022, 15(9): 39-41, 45.] DOI: 10.15887/j.cnki.13-1389/r.2022.09.010.
- 18 卢春霞. 胺碘酮联合美托洛尔治疗阵发性心房纤颤的临床分析[J]. 河南医学研究, 2014, 23(8): 70-71. [Lu CX. Clinical analysis of amiodarone combined with metoprolol in the treatment of paroxysmal atrial fibrillation[J]. Henan Medical Research, 2014, 23(8): 70-71.] DOI: 10.3969/j.issn.1004-437X.2014.08.038.
- 19 任烈娟. 美托洛尔联合稳心颗粒治疗高血压合并阵发性房颤的效果[J]. 临床医学研究与实践, 2018, 3(22): 112-113. [Ren LJ. Effect of metoprolol combined with Wenxin granule on hypertension complicated with paroxysmal atrial fibrillation[J]. Clin Med Res and Pract, 2018, 3(22): 112-113.] DOI: 10.19347/j.cnki.2096-1413.201822051.
- 20 吴巧云, 梁海棠, 朱志玲, 等. P 波离散度及心率变异指数与阵发性房颤射频消融术后复发的关系[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(20): 5046-5048. [Wu QY, Liang HT, Zhu ZL, et al. Relationship between P-wave dispersion and heart rate variability index and recurrence of paroxysmal atrial fibrillation after radiofrequency ablation[J]. Chinese Journal of Gerontology, 2017, 37(20): 5046-5048.] DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2017.20.041.
- 21 彭麟越, 韩薇. 心房颤动中心房纤维化机制的研究进展[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2022, 14(2): 244-246. [Peng LY, Han W. Research progress in the mechanism of central atrial fibrosis in atrial fibrillation[J]. Chinese Journal of Evidence-Based Cardiovascular Medicine, 2022, 14(2): 244-246.] DOI: 10.3969/j.issn.1674-4055.2022.02.31.
- 22 Bohne LJ, Johnson D, Rose RA, et al. The association between diabetes mellitus and atrial fibrillation: clinical and mechanistic insights[J]. Front Physiol, 2019, 26(10):

- 135–146. DOI: 10.3389/fphys.2019.00135 .
- 23 马英东, 王梁, 刘琳琳, 等. 达格列净对急性心肌梗死后大鼠的心肌电活动影响的研究 [J]. 中国心血管病研究, 2021, 19(2): 147–151. [Ma YD, Wang L, Liu LL, et al. Effect of Dapagliflozin on myocardial electrical activity in rats after acute myocardial infarction[J]. Chinese Journal of Cardiovascular Research, 2021, 19(2): 147–151.] DOI: 10.3969/j.issn.1672–5301.2021.02.011.
- 24 高婧晗, 刘飞, 杨晓蕾, 等. 钙离子稳态的调控在糖尿病相关心房颤动中的作用 [J]. 心血管病学进展, 2021, 42(10): 888–891. [Gao JH, Liu F, Yang XL, et al. Regulation of calcium homeostasis in diabetes-related atrial fibrillation[J]. Advances in Cardiovascular Diseases, 2021, 42(10): 888–891.] DOI: 10.16806/j.cnki.issn.1004–3934.2021.10.006.
- 25 Ye Y, Jia X, Bajaj M, et al. Dapagliflozin attenuates Na^+/H^+ exchanger-1 in cardiofibroblasts via AMPK activation[J]. Cardiovasc Drugs Ther, 2018, 32(6): 553–558. DOI: 10.1007/s10557–018–6837–3.

收稿日期: 2022年08月15日 修回日期: 2023年03月23日
本文编辑: 沈静怡 杨燕