

钠氢交换体可能是钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂 心力衰竭获益及不良反应的潜在靶点

马赛¹ 左庆娟² 张国瑞³ 郭艺芳²

(1. 河北省人民医院疼痛科, 河北 石家庄 050051; 2. 河北省人民医院老年心血管内科, 河北 石家庄 050051; 3. 河北医科大学附属石家庄第三医院心内科, 河北 石家庄 050011)

【摘要】心力衰竭是多种心血管疾病的终末阶段,是老年人致死致残的重要原因。钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂(SGLT2i)是一类新型降糖药物。多项临床试验证实 SGLT2i 可显著降低 2 型糖尿病患者的心血管事件,尤其是心力衰竭风险,但其心脏保护机制尚不明确。钠氢交换体 1 是参与致心力衰竭多种信号通路的重要下游分子,参与了心力衰竭的病理生理过程。现总结在 SGLT2i 治疗心力衰竭过程中钠氢交换体 1 所发挥的潜在影响及其临床意义。

【关键词】钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂;心力衰竭;钠氢交换体

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2021.08.004

Na⁺/H⁺ Exchanger: Potential Target for Benefits and Adverse Effects of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors in Heart Failure

MA Sai¹, ZUO Qingjuan², ZHANG Guorui³, GUO Yifang²

(1. Pain Department, Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050051, Hebei, China; 2. Geriatric Cardiology Department, Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050051, Hebei, China; 3. Cardiology Department, The Third Hospital of Shijiazhuang City Affiliated to Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, Hebei, China)

【Abstract】Heart failure is the terminal stage of cardiovascular diseases and an important cause of death and disability in the elderly. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor (SGLT2i) is a new class of hypoglycemic drugs. Multiple clinical trials have demonstrated that SGLT2i significantly reduces the risk of cardiovascular events, especially heart failure, in patients with type 2 diabetes. But the cardioprotective mechanism remains unclear. Na⁺/H⁺ exchanger 1 (NHE-1) is an important downstream molecule involved in multiple heart failure signaling pathways and the pathophysiological process of heart failure. This article summarized the potential effects and clinical significances of NHE-1 in the treatment of heart failure with SGLT2i.

【Key words】Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors; Heart failure; Na⁺/H⁺ exchanger

心力衰竭(heart failure, HF)是一种综合因素引起的复杂而严重的临床综合征,是多种类型心血管疾病的严重或终末阶段。参照《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018》^[1],依据左室射血分数,将 HF 分为射血分数降低的心力衰竭、射血分数正常的心力衰竭以及射血分数中间值的心力衰竭三类,其中射血分数正常的心力衰竭占有 HF 病例的 40%~60%,且目前针对射血分数降低的心力衰竭治疗有效的药物并不能改善射血分数正常的心力衰竭患者的临床预后,探索治疗

新靶点迫在眉睫。众所周知,心脏重构是 HF 最重要的发病机制之一,心肌肥大和心肌纤维化是其主要的病理改变。近年来,钠氢交换体(Na⁺/H⁺ exchanger, NHE)-1 逐渐受到国内外学者的高度关注,因其作为细胞内多种信号转导通路的共同途径及重要下游分子参与了多种生长因子、肾上腺素能受体激动剂、血管紧张素、内皮素、凝血酶以及直接作用于细胞上的机械性张力等介导的心肌肥大和心肌纤维化,即参与了 HF 的病理生理过程^[2]。

基金项目:河北省重点研发计划(19277787D);河北省创新能力提升计划(199776249D)

通信作者:郭艺芳, E-mail: guoyifang@hotmail.com

1 NHE-1 及 NHE-1 抑制剂

到目前为止,在哺乳动物细胞中共发现了 10 种钠质子反转运蛋白,即 NHE^[3],其中心肌细胞主要表达 NHE-1,这些 NHE 通过 1:1 等比例交换细胞外 Na⁺和细胞内 H⁺,将 Na⁺泵入细胞内,将 H⁺排出细胞外,借以在组织或器官处于缺血缺氧及酸中毒等情况下调节并维持细胞内 pH 值及细胞容积,保护细胞避免过度的酸化。当细胞内 pH 值不能快速恢复时,机体启动缺血预处理流程,NHE-1 介导的 Na⁺内流成为导致细胞肥大的主要始动因素,同时细胞内 Na⁺浓度升高,Na⁺与细胞外 Ca²⁺交换增加,直接导致了细胞内 Ca²⁺超载,既可引起线粒体结构紊乱及氧化磷酸化功能受损,使心肌氧利用能力减弱,又可激活磷酸酯酶,使膜磷脂降解,进而引起细胞器结构破坏,细胞水肿、凋亡甚至坏死,还能通过促进心肌纤维化而参与心室重塑全过程。在缺血预适应及 HF 等多种疾病状态中,NHE-1 基因表达上调,进而可改善梗死、凋亡及纤维化等病理生理过程,在慢性疾病的发生发展过程中,NHE-1 基因上调主要与心肌肥厚、钠潴留、体液潴留等适应过程相关,以上对于药物开发非常重要^[4-5]。如前所述,NHE-1 是参与致 HF 多种信号通路的重要下游分子,因此并不能在 NHE-1 活化与心肌肥大、纤维化等病理生理过程之间确立因果关系,但如果抑制 NHE-1 活性可逆转各种因素引起的心肌肥大和心肌纤维化等反应则可明确这种关系。

目前已知的 NHE 抑制剂包括卡立泊来德、唑尼派利、利泊来德、依泊来德以及临床上使用的利尿剂阿米洛利。采用培养心肌细胞或离体组织的方法来研究 NHE-1 在心肌肥大过程中的作用发现,细胞外信号调节激酶信号转导激活、丝裂原活化蛋白激酶家族活化和蛋白合成增加均可被 NHE-1 抑制剂阻断,即阻断刺激因素导致的肥大反应^[6]。实验研究表明,NHE-1 抑制剂可缓解异丙肾上腺素诱导的大鼠心肌肥大和心内膜下心肌纤维化^[7],可消除长期采用去氧皮质酮和高盐饲养诱导的单侧肾切除大鼠的血管周围胶原纤维沉积,并抑制其心内膜和心外膜下心肌细胞的肥大。另外,NHE-1 抑制剂具有抗心律失常作用,降低再灌注性室性心动过速和心室颤动的发生率,并呈剂量依赖性。临床试验方面,在急性心肌梗死相关试验(ESCAMI)中,给予溶栓或经皮冠状动脉介入治疗后依泊来德未能显示出显著的安全性和心脏保护作用^[8]。在另一项 GUARDIAN 试验中,接受冠状动脉旁路手术的患者死亡或心肌梗死的风险降低了 25%

($P=0.03$),这一临床获益主要源于非致死性心肌梗死的风险降低了 32%^[9]。其机制可能与在缺血性损伤发生之前依泊来德对 NHE-1 的抑制作用有关,因此 NHE-1 抑制剂有望成为缺血性心肌病的心肌保护剂。

2 钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂的 HF 获益机制及对 NHE 抑制作用

钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂(sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors, SGLT2i)是一种新型治疗糖尿病的药物,主要通过增加尿糖排泄发挥降糖作用。最近的一项荟萃分析包括来自 EMPA-REG OUTCOME、CANVAS 和 DECLARE-TIMI 58 试验的 34 322 例患者,结果显示 SGLT2i 将患者 HF 住院风险降低了 23%,且在有或无心血管疾病或 HF 病史的患者中均有相似获益^[10]。这些临床数据凸显了 SGLT2i 在预防心血管事件和改善 HF 方面的益处,但其获益机制仍不清楚,分析认为可能与以下几方面有关。

2.1 血糖控制

肾脏中的葡萄糖重吸收是通过钠-葡萄糖共转运蛋白以钠依赖性方式进行的,其中大部分重吸收发生在钠-葡萄糖共转运蛋白 2 分布的近曲小管。SGLT2i 通过抑制钠-葡萄糖共转运蛋白 2 介导的葡萄糖重吸收,从而导致尿葡萄糖排泄增加,热量损失增加,进而减轻体重。无论将 SGLT2i 作为单药疗法,还是与其他口服降糖药物以及胰岛素联合应用,均可在一定程度上改善血糖控制。基于现有研究结果,一般认为 SGLT2i 的心肾获益不是通过降糖作用实现的,因为相关的大型随机化临床试验中各治疗组之间血糖控制水平并无明显差异。

2.2 血压控制及改善压力超负荷

压力超负荷增加是 HF 及主要不良心血管事件发生发展过程中的主要机制之一,血压轻度下降即可对心脏和肾脏的预后产生明显有益影响。Baker 等^[10]进行的一项荟萃分析表明,SGLT2i 可显著降低 2 型糖尿病患者的收缩压和舒张压,且卡格列净与收缩压存在剂量反应关系。与血管扩张剂不同,血压的降低并不伴有心率增快,这表明交感神经系统未激活。降低血压,缓解压力超负荷可能是 SGLT2i 显著心血管获益的重要机制之一,但降压机制较复杂,可能与利尿、体重减轻以及直接的血管效应等密切相关,具体降压机制有待进一步探索。

2.3 利钠利尿及改善容量超负荷

一项前瞻性随机双盲对照试验通过²³Na 磁共振成像技术检测了 2 型糖尿病患者小腿皮肤和肌肉中的

钠含量,结果显示服用达格列净 6 周后皮肤组织钠含量显著降低,但在肌肉组织中未观察到钠含量的显著变化^[11]。Cherney 等^[12]研究显示 SGLT2i 可通过减少葡萄糖和钠在肾小管的重吸收而导致渗透性利尿,进而出现细胞外液体积减少,血管壁张力降低及心脏功能改善。在 HF 患者的临床药物治疗中,噻嗪类利尿剂和袢利尿剂是常用药物,但其引起的肾素-血管紧张素系统激活可使低钾血症及代谢性碱中毒的发生率升高,而 SGLT2i 作用于近端肾小管,发挥利尿作用同时发生上述不良反应的可能性小,且利钠作用持久,可与其他抗高血压药协同降压,因此 SGLT2i 对慢性心力衰竭具有可靠的治疗作用,但上述机制并不足以解释此类药物在大型临床试验中的心血管获益。

2.4 减轻体重

减肥手术可使患者在短期内降低体重,但其对心血管疾病预后的改善作用尚需进一步论证。Look AHEAD 试验数据显示,无论强化生活方式干预还是降糖药物治疗,体重减轻 10% 以上可降低糖尿病患者的心血管死亡率及不良心血管事件发生率。但最新研究结果证实在降低患心脏病风险方面,并非所有的减肥都能达到同样的有益效果,减少脂肪量和腰围尺寸与 HF 风险降低显著相关,而以肌肉质量减轻的体重减轻,并未改变 HF 的风险^[13]。SGLT2i 因利尿及热量损失等使得体重减轻,最初是随着利尿作用迅速减重,随后逐渐与尿中葡萄糖流失所致热量损失相平衡。相关试验中观察到 SGLT2i 可使体重轻度减轻,具体降低的身体成分指标有待研究,因此这一机制也不能完全解释 SGLT2i 的心血管获益机制。

2.5 抑制 NHE

达格列净 HF 试验(DAPA-HF)结果提示 SGLT2i 可能对心肌细胞产生直接作用^[14]。从病理生理学角度出发,心肌细胞胞质 Na^+ (Na^+c) 和 Ca^{2+} (Ca^{2+}c) 浓度升高及线粒体 Ca^{2+} (Ca^{2+}m) 浓度降低是 HF 和心因性死亡的驱动因素。为了证实 SGLT2i 将直接作用于心肌细胞,进而影响上述离子浓度,Baartscheer 等^[15]用荧光测定方法检测了恩格列净对离体兔及大鼠心室肌细胞 Na^+c 、 Ca^{2+}c 、 Ca^{2+}m 和 NHE-1 活性的影响。用生理相关浓度 0.25 ~ 1.00 mmol/L 恩格列净,5.5 mmol/L 或 11 mmol/L 葡萄糖,10 mmol/L 卡立泊来德或 20 mmol NH_4Cl (NH_4^+) 处理心肌细胞,急性酸负荷后,予以 NH_4^+ 脉冲,pH 值恢复延迟可推断 NHE-1 抑制。在相关控制条件下, NH_4^+ 脉冲后,pH 可迅速恢复到正常值,NHE 抑制剂卡立泊来德预处理后 pH 值恢复完全被抑制,

恩格列净处理后对 NHE-1 抑制作用约占卡立泊来德抑制作用的 80%,且该作用不依赖于心肌细胞培养基中的葡萄糖浓度,因此推断恩格列净可通过抑制 NHE-1 活性而发挥直接心脏作用。Uthman 等^[16]进一步在临床相关浓度的恩格列净(1 $\mu\text{mol/L}$)、达格列净(1 $\mu\text{mol/L}$)、卡格列净(3 $\mu\text{mol/L}$)或溶媒干预下,测定了小鼠心肌细胞 NHE 活性和 Na^+c ,结果显示恩格列净、达格列净和卡格列净均抑制了 NHE 活性并降低了 Na^+c ,且通过分子对接模拟研究发现了上述三种 SGLT2i 与 NHE 细胞外 Na 结合位点具有高度亲和力,即 SGLT2i 可能通过与 NHE-1 的 Na 结合位点结合而发挥心脏获益机制。另外,在大鼠心脏成纤维细胞模型中,已证明达格列净可减轻体外脂多糖刺激诱导的 NHE-1 表达上调及相关损伤,这一过程取决于单磷酸腺苷激酶的激活^[17]。Kim 等^[18]发现 miR-185 可直接靶向 NHE-1 的 3'-非翻译区,miR-185 过表达显著降低了内质网应激诱导的心肌细胞凋亡,同时以剂量依赖性方式显著降低了促凋亡标记物蛋白的表达,即参与了抑制内质网应激,抑制细胞凋亡,进而发挥心脏保护作用。除离体心肌细胞研究外,一项心脏缺血再灌注小鼠动物实验表明恩格列净和卡立泊来德均明显延迟了心脏缺血期间冠状动脉挛缩发作时间,但恩格列净并未减轻缺血再灌注损伤^[19]。

最近公布的 DAPA-CKD 研究证实慢性肾脏病患者服用达格列净也可显著获益,且无论患者是否合并糖尿病其获益幅度相似,但获益机制亦尚不明确,是否通过抑制 NHE 而发挥肾脏保护作用有待进一步证实^[20]。肾脏细胞主要表达 NHE-3,受血管紧张素 II 调节,主要参与近端肾小管氨的分泌和碳酸氢钠的重吸收。在慢性肾脏病和 HF 等病理生理过程中,肾素-血管紧张素-醛固酮系统被激活,NHE-3 表达上调,进而加重水钠潴留及组织水肿。已有研究显示 NHE-3 在大鼠肾小管中与钠-葡萄糖共转运蛋白 2 共定位,且钠-葡萄糖共转运蛋白 2 介导的葡萄糖摄取可调节近端肾小管中 NHE-3 介导的碳酸氢钠重吸收^[21]。Gallo 等^[22]研究证实 SGLT2i 可导致 NHE-3 活性和功能下降,进而促进利尿,血压降低以及在肾小管水平的组织保护作用。迄今为止,关于 SGLT2i 对 NHE 的抑制作用仍属于推测,目前仍缺乏 SGLT2i 与 NHE-3 结合的直接证据。

3 SGLT2i 脱靶效应

有研究发现,SGLT2i 可能与肢体截肢、Fournier's 坏疽、糖尿病酮症酸中毒、代谢性骨病和造血功能增

高等有关。假设 SGLT2i 通过抑制细胞表面及细胞内细胞器膜表面 NHE 发挥上述作用,即通过延缓细胞内 pH 值的恢复而继发心脏和肾脏缺血预适应过程并增加骨髓造血功能,这可以解释该类药物的有益作用。相反,如果缺血组织无法迅速恢复 pH 值,则易造成肢体溃疡、坏疽等,增加截肢、代谢性骨病和糖尿病酮症酸中毒的风险。因此 SGLT2i 可能对 NHE 存在广泛有效的“脱靶”效应。

3.1 糖尿病性溃疡与截肢

众所周知,组织缺氧和酸中毒是糖尿病足及严重肢体缺血所致溃疡的主要发病机制。而 NHE-1 在神经元细胞、成纤维细胞、基质细胞和血管内皮细胞中均有活性,在这种情况下,NHE-1 对缺血发作后细胞内 pH 值的恢复至关重要。因此,SGLT2i 对 NHE-1 的抑制作用可能是该类药物导致截肢和 Fournier's 坏疽的发病机制,并且这一机制也与 SGLT2i 增加泌尿生殖系统感染有关,尤其是合并糖尿病、肥胖、免疫抑制状态、吸烟、酗酒以及终末期肾或肝功能衰竭等危险因素时,可能会增加更为严重的感染的风险^[23]。

3.2 造血系统

血细胞比容增加代表着血红蛋白浓度增加和/或血浆容量减少。多项研究结果证实 SGLT2i 可导致血红蛋白浓度和血细胞比容水平升高。Inzucchi 等^[24]对恩格列净降低心血管疾病风险的潜在因素进行了单因素分析,结果表明恩格列净可使血细胞比容增加 5%,同时心血管疾病死亡率降低 52%。有研究提示 NHE 参与造血功能的调节,红细胞和网织红细胞表面均表达 NHE-1,SGLT2i 可能通过抑制 NHE-1 而诱导缺氧诱导因子 1 表达,调节促红细胞生成素分泌,进而促进血红蛋白浓度、血细胞比容增加,而非全部因利尿作用引起^[25]。但血红蛋白浓度变化受多因素影响。Lee 等^[26]研究表明血液血红蛋白浓度偏高或偏低均可造成心血管疾病发生率和全因死亡率升高,而将血红蛋白浓度维持在正常范围内可降低全因死亡率,因此需辩证分析各项研究结果。目前关于 SGLT2i 对红细胞质量或血浆容积影响的研究尚少,需进一步探索。

3.3 血管功能

恩格列净可降低糖尿病和高血压患者的动脉僵硬度和血管阻力标志物^[27-28],其机制可能与抑制 NHE-1,改善动脉顺应性和松弛平滑肌相关。因此,SGLT2i 的利尿作用与血管 NHE-1 抑制作用相结合,即使是对肾小球滤过率偏低的慢性肾脏病患者仍可能使其血压降低。

3.4 细胞代谢

多项关于 SGLT2i 的研究发现 SGLT2i 可使以 β -羟基丁酸为代表的酮体水平升高,能量代谢底物由葡萄糖和脂肪酸向更节能的酮体转变,这样提高了心肌和肾脏的代谢效率,同时减少了氧耗^[29-31]。这种生酮作用会增加 2 型糖尿病患者糖尿病酮症酸中毒的风险及倾向性,可能独立于对 NHE 抑制作用,但影响 NHE 通道,可介导糖尿病酮症酸中毒前期脑水肿的发生^[32]。

3.5 代谢性骨病

骨细胞表面可表达 NHE-1、NHE-3 和 NHE-5,目前尚无研究通过抑制这些通道来评估 NHE 对骨细胞的作用。但慢性代谢性酸中毒可影响成骨细胞及破骨细胞的活性。针对骨质矿物质密度的研究发现,卡格列净可能通过抑制 NHE 而影响与破骨细胞活化相关的骨吸收标志物^[33]。研究发现,达格列净与二甲双胍均未对骨骼影像学或生化指标产生影响^[34]。因此 SGLT2i 对骨代谢的影响仍有待论证。

4 总结

现有研究数据表明,SGLT2i 作为一类降糖药物,在预防心血管事件,改善 HF 和慢性肾脏病等方面显著获益,但其机制尚未完全明确。现部分总结了 SGLT2i 的 HF 获益机制,重点强调了 NHE 抑制作用参与了 HF 的病理生理过程,该抑制作用可能是 SGLT2i 临床获益的潜在机制,也可能与截肢、代谢性骨病和糖尿病酮症酸中毒等不良反应潜在相关。因此,需要进一步深入研究以验证 NHE 抑制作用在 SGLT2i 药理作用过程中的重要地位。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组,中国医师协会心力衰竭专业委员会中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018 [J]. 中华心血管病杂志,2018,46(10):760-789.
- [2] Kemp G, Young H, Fliegel L. Structure and function of the human Na^+/H^+ exchanger isoform 1 [J]. *Channels*,2008,2(5):329-336.
- [3] Madonna R, de Caterina R. Sodium-hydrogen exchangers (NHE) in human cardiovascular diseases: interfering strategies and their therapeutic applications [J]. *Vascul Pharmacol*,2013,59(5-6):127-130.
- [4] Donowitz M, Ming TC, Fuster D. SLC9/NHE gene family, a plasma membrane and organellar family of Na^+/H^+ exchangers [J]. *Mol Aspects Med*,2013,34(2-3):236-251.
- [5] Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials [J]. *Lancet*, 2019,393(10166):31-39.
- [6] Yamazaki T, Komuro I, Kudoh S, et al. Role of ion channels and exchangers in

- mechanical stretch-induced cardiomyocyte hypertrophy [J]. *Circ Res*, 1998, 82 (4):430-437.
- [7] Ennis IL, Escudero EM, Console GM, et al. Regression of isoproterenol-induced cardiac hypertrophy by Na^+/H^+ exchanger inhibition [J]. *Hypertension*, 2002, 34(9):1324-1329.
- [8] Zeymer U, Suryapranata H, Monassier JP, et al. The Na^+/H^+ exchange inhibitor eniporide as an adjunct to early reperfusion therapy for acute myocardial infarction. Results of the evaluation of the safety and cardioprotective effects of eniporide in acute myocardial infarction (ESCAMI) trial [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2001, 38(6):1644-1650.
- [9] Chaitman BR. A review of the GUARDIAN trial results: clinical implications and the significance of elevated perioperative CK-MB on 6-month survival [J]. *J Card Surg*, 2003, 18(suppl 1):13-20.
- [10] Baker WL, Smyth LR, Riche DM, et al. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on blood pressure: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Am Soc Hypertens*, 2014, 8(4):262-275.
- [11] Karg MV, Bosch A, Kannenkeril D, et al. SGLT-2-inhibition with dapagliflozin reduces tissue sodium content: a randomised controlled trial [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2018, 17(1):5.
- [12] Cherney DZI, Perkins BA, Soleymanlou N, et al. Renal hemodynamic effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 1 diabetes mellitus [J]. *Circulation*, 2014, 129(5):587-597.
- [13] Patel KV, Bahnson JL, Gaussoin SA, et al. Association of baseline and longitudinal changes in body composition measures with risk of heart failure and myocardial infarction in type 2 diabetes findings from the Look AHEAD trial [J]. *Circulation*, 2020, 142(25):2420-2430.
- [14] Packer M. Lessons learned from the DAPA-HF trial concerning the mechanisms of benefit of SGLT2 inhibitors on heart failure events in the context of other large-scale trials nearing completion [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2019, 18(1):129.
- [15] Baartscheer A, Schumacher CA, Wüst RC, et al. Empagliflozin decreases myocardial cytoplasmic Na^+ through inhibition of the cardiac Na^+/H^+ exchanger in rats and rabbits [J]. *Diabetologia*, 2017, 60(3):568-573.
- [16] Uthman L, Baartscheer A, Bleijlevens B, et al. Class effects of SGLT2 inhibitors in mouse cardiomyocytes and hearts: inhibition of Na^+/H^+ exchanger, lowering of cytosolic Na^+ and vasodilation [J]. *Diabetologia*, 2018, 61(3):722-726.
- [17] Ye YM, Jia XM, Mandeep B, et al. Dapagliflozin attenuates Na^+/H^+ exchanger-1 in cardioblasts via AMPK activation [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2018, 32(6):553-558.
- [18] Kim JO, Kwon EJ, Song DW, et al. miR-185 inhibits endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis by targeting Na^+/H^+ exchanger-1 in the heart [J]. *BMB Rep*, 2016, 49(4):208-213.
- [19] Uthman L, Nederlof R, Eerbeek O, et al. Delayed ischemic contracture onset by empagliflozin associates with NHE-1 inhibition and is dependent on insulin in isolated mouse hearts [J]. *Cardiovasc Res*, 2019, 115(10):1533-1545.
- [20] McMurray JJV, Wheeler DC, Stefánsson BV, et al. Effect of dapagliflozin on clinical outcomes in patients with chronic kidney disease, with and without cardiovascular disease [J]. *Circulation*, 2021, 143(5):438-448.
- [21] Pessoa TD, Campos LCG, Carraro-Lacroix L, et al. Functional role of glucose metabolism, osmotic stress, and sodium-glucose cotransporter isoform-mediated transport on Na^+/H^+ exchanger isoform 3 activity in the renal proximal tubule [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2014, 25(9):2028-2039.
- [22] Gallo LA, Wright EM, Vallon V. Probing SGLT2 as a therapeutic target for diabetes: basic physiology and consequences [J]. *Diab Vasc Dis Res*, 2015, 12(2):78-89.
- [23] Kumar S, Costello AJ, Colman PG. Fournier's gangrene in a man on empagliflozin for treatment of type 2 diabetes [J]. *Diabet Med*, 2017, 34(11):1646-1648.
- [24] Inzucchi SE, Iliev H, Pfarr E, et al. Empagliflozin and assessment of lower-limb amputations in the EMPA-REG OUTCOME trial [J]. *Diabetes Care*, 2018, 41(1):e4-e5.
- [25] Chang YK, Choi H, Jeong JY, et al. Correction: dapagliflozin, SGLT2 inhibitor, attenuates renal ischemia-reperfusion injury [J]. *PLoS One*, 2016, 11(7):e0160478.
- [26] Lee G, Choi S, Kim K, et al. Association of hemoglobin concentration and its change with cardiovascular and all-cause mortality [J]. *J Am Heart Assoc*, 2018, 7(3):e007723.
- [27] Cherney DZ, Perkins BA, Soleymanlou N, et al. Renal hemodynamic effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 1 diabetes mellitus [J]. *Circulation*, 2014, 129(5):587-597.
- [28] Chilton R, Tikkanen I, Cannon CP, et al. Effects of empagliflozin on blood pressure and markers of arterial stiffness and vascular resistance in patients with type 2 diabetes [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2015, 17(12):1180-1193.
- [29] Ferrannini E, Baldi S, Frascerra S, et al. Shift to fatty substrate utilization in response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in subjects without diabetes and patients with type 2 diabetes [J]. *J Food Sci Technol*, 2016, 52(6):3158-3168.
- [30] Ferrannini E, Mark M, Mayoux E. CV protection in the EMPA-REG OUTCOME trial: a "thrifty substrate" hypothesis [J]. *Diabetes Care*, 2016, 39(7):1108-1114.
- [31] Mudaliar S, Aljoji S, Henry RR. Can a shift in fuel energetics explain the beneficial cardiorenal outcomes in the EMPA-REG OUTCOME study? A unifying hypothesis [J]. *Diabetes Care*, 2016, 39(7):1115-1122.
- [32] Rose KL, Watson AJ, Drysdale TA, et al. Simulated diabetic ketoacidosis therapy in vitro elicits brain cell swelling via sodium-hydrogen exchange and anion transport [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2015, 309(4):E370-E379.
- [33] Bilezikian JP, Watts NB, Keith U, et al. Evaluation of bone mineral density and bone biomarkers in patients with type 2 diabetes treated with canagliflozin [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101(1):44-51.
- [34] Ljunggren Ö, Bolinder J, Johansson L, et al. Dapagliflozin has no effect on markers of bone formation and resorption or bone mineral density in patients with inadequately controlled type 2 diabetes mellitus on metformin [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2012, 14(11):990-999.

收稿日期:2021-03-30