

钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂使心力衰竭获益机制研究进展

张敏¹ 龙开超² 唐毅² 刘君宇¹ 彭建强²

(1. 湖南师范大学附属第一医院(湖南省人民医院) 湖南省心力衰竭临床医学研究中心, 湖南 长沙 410005; 2. 湖南省人民医院心血管内科 湖南师范大学附属第一医院 湖南省心力衰竭临床医学研究中心, 湖南 长沙 410005)

【摘要】 钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂 (SGLT2i) 作为一类新型降糖药, 不仅可降低血糖, 而且可降低慢性心力衰竭患者心力衰竭恶化和心血管死亡的风险, 具有显著的心血管益处, 而这种获益的确切机制仍未明确。目前提出的 SGLT2i 心脏获益的可能机制包括改善心肌能量代谢、减轻炎症反应、预防不良心脏重构、抑制 Na^+/H^+ 交换体、减少氧化应激、提高红细胞生成素水平和改善线粒体功能障碍等。现对 SGLT2i 心脏获益的可能机制进行综述。

【关键词】 钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂; 心力衰竭; 机制

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2021.12.010

Mechanism of Benefit of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors in Heart Failure

ZHANG Min¹, LONG Kaichao², TANG Yi², LIU Junyu¹, PENG Jianqiang²

(1. *The First Affiliated Hospital of Hunan Normal University (Hunan Provincial People's Hospital), Clinical Medical Research Center for Heart Failure of Hunan Province, Changsha 410005, Hunan, China*; 2. *Department of Cardiology, Hunan Provincial People's Hospital, The First Affiliated Hospital of Hunan Normal University, Clinical Medical Research Center for Heart Failure of Hunan Province, Changsha 410005, Hunan, China*)

【Abstract】 Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors (SGLT2i) are developed as novel antihyperglycemic agents which can decrease blood glucose levels, reduce the incidence of heart failure and cardiovascular death in patients with chronic heart failure, showing dramatic beneficial cardiovascular outcomes. However, the exact mechanism of this benefit still remain unclear. Several possible mechanisms responsible for the cardiac benefit of SGLT2i have been proposed, including improving myocardial energy metabolism, reducing inflammation, preventing adverse cardiac remodeling, inhibiting Na^+/H^+ exchangers, reducing oxidative stress, increasing erythropoietin levels, and improving mitochondrial dysfunction. This article thus aims to review the possible mechanisms of cardiac benefits of SGLT2i.

【Key words】 Sodium-glucose co-transport 2 inhibitors; Heart failure; Mechanism

心力衰竭 (heart failure, HF) 是一种由多种病因引起的心输出量减少而无法维持机体正常代谢的心功能不全综合征。HF 发病率高, 目前全球有超过 5 000 万 HF 患者, HF 已成为全球最严重的健康问题之一^[1]。目前《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018》推荐可改善 HF 患者预后的药物有: β 受体阻滞剂、血管紧张素受体-脑啡肽酶抑制剂、血管紧张素转化酶抑制剂/血管紧张素 II 受体阻滞剂和醛固酮受体拮抗剂^[2], 但在指南推荐基础上充分给予上述药物后, HF 患者的生

活质量及预后仍较差, HF 患者入院后 1 年和 5 年死亡率分别为 20.2% 和 52.6%^[3]。因此, 探索及研发治疗 HF 的新药物具有重要意义。

钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂 (sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors, SGLT2i) 是一种新型降血糖药物, 其通过抑制肾近曲小管钠-葡萄糖共转运蛋白 2 蛋白活性, 减少葡萄糖重吸收, 从而起到降低血糖的作用^[4]。当前已有大型临床试验进行了关于 SGLT2i 心血管结局的研究, 具有里程碑意义的是 2019 年发表

基金项目: 国家自然科学基金 (81800056); 湖南省自然科学基金 (2021JJ40294); 湖南省临床医疗技术创新引导项目 (2020SK50922); 湖南省社会发展领域重点研发项目 (2019SK2021); 湖南省科技创新重点工程 (2020SK1013)

通信作者: 彭建强, E-mail: 2925772400@qq.com

的关于达格列净的 DAPA-HF 研究^[5], 该研究共纳入 4 744 例 HF 患者(射血分数 < 40%), 一组在指南推荐治疗基础上加用达格列净, 一组在指南推荐治疗基础上加用安慰剂, 中位随访时间为 18.2 个月。结果表明, 无论患者是否合并糖尿病, 达格列净均可降低心血管死亡或 HF 恶化的风险。2020 年发布的一项 EMPEROR-Reduced 研究^[6]共纳入 3 730 例射血分数 ≤ 40% 的慢性 HF 患者, 一组在推荐治疗基础上加用恩格列净, 一组加用安慰剂, 中位随访时间为 16 个月。结果显示, 恩格列净同样可显著降低心血管死亡或 HF 住院事件, 而与患者是否患有糖尿病状态无关。2021 年在射血分数保留性心力衰竭(heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF) 患者的 EMPEROR-Preserved 研究^[7]中发现恩格列净可降低心血管死亡和 HF 恶化发生率。基于 SGLT2i 的心血管益处, 美国食品药品监督管理局和中国国家药品监督管理局先后批准 SGLT2i 用于 HF 的治疗。然而 SGLT2i 使心脏获益的确切机制仍不清楚。

1 SGLT2i 发挥心脏保护作用的潜在机制

目前, SGLT2i 发挥心脏保护作用的确切机制仍未明确。DAPA-HF 研究和 EMPEROR-Reduced 研究均显示不论患者是否合并糖尿病, SGLT2i 均可降低射血分数降低性心力衰竭(heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF) 的恶化程度, 这表明 SGLT2i 发挥的积极心血管作用不能简单地归因于其降糖作用^[5-6]。达格列净治疗早期的利钠和利尿作用导致糖尿病患者血浆容量减少, 会降低容量负荷, 引起血压降低, 但血容量减少和血压下降幅度有限, 并不能完全解释 SGLT2i 对于糖尿病患者的心脏益处^[8-9]。此外, SGLT2i 可使糖尿病患者的体重减轻, 然而 CANTATA-SU 研究^[10]发现卡格列净引起的体重减轻是有限且非持续性的, 这表明减轻体重并不是 SGLT2i 对 HF 患者发挥心脏保护作用的关键原因^[11-12]。SGLT2i 心脏保护的可能机制包括: 改善心肌能量代谢、减少炎症、预防不良心脏重构、抑制 Na^+/H^+ 交换体(Na^+/H^+ exchanger, NHE)、减少氧化应激、提高红细胞生成素水平和改善线粒体功能障碍等。

1.1 改善心脏能量代谢

健康心脏维持正常的收缩功能需大量能量, 线粒体氧化磷酸化提供超过 95% 的三磷酸腺苷(ATP) 是主要的能量来源。线粒体主要的能量底物是脂肪酸, 其次是葡萄糖, 而乳酸盐、酮体和氨基酸等仅占很少一部分^[13]。心肌能量代谢紊乱是 HF 的病理机制之一, 主要表现为脂肪酸利用率降低, ATP 产生减少^[14]。随着 HF 的进展, 线粒体氧化代谢持续下降^[12], 在这

种情况下, 酮体作为一种有效能量来源, 能比葡萄糖或游离脂肪酸更有效地产生 ATP, 并优先于脂肪酸和葡萄糖被氧化^[15]。SGLT2i 可增加肝脏酮体合成, 减少尿酮体的排泄, 产生轻度持续的高酮血症, 且血酮体水平的增加与血糖降低呈反比^[16]。即使在无糖尿病的情况下, SGLT2i 治疗也会增加循环酮体水平, 改善心脏能量供应^[17]。Santos-Gallego 等^[18]在非糖尿病性猪 HF 模型中发现恩格列净可通过增加酮体生成, 将心脏燃料利用转化为更有效的酮氧化, 改善左心室收缩功能。Oh 等^[19]在多柔比星诱导的 HF 小鼠模型中发现, 恩格列净可使 β 羟丁酸水平升高, 改善心肌细胞线粒体能量供应, 从而降低左心室质量、减少心肌组织纤维化。因此, SGLT2i 能增加血液中循环酮体水平, 为心脏提供额外的能量来源, 提高心脏能量利用效率, 这是 HF 的重要保护因素^[20]。然而 Oldgren 等^[21]通过对无 HF 的糖尿病患者心肌代谢研究, 发现达格列净治疗早期对心肌功能、心肌做功效率(左室机械功/耗氧量)和心脏脂肪酸摄取的影响有限。

1.2 减轻炎症

炎症是 HF 发生发展过程中的决定因素之一^[22]。HF 严重程度与促炎因子的水平升高呈正相关^[23]。因而干扰各种炎症通路可能是治疗 HF 的关键。卡格列净^[23]与达格列净^[24]已被证明可减轻糖尿病患者的炎症反应。SGLT2i 如何影响炎症过程仍有待明确, 可能与抑制炎症相关的分子通路相关。Koyani 等^[25]发现在离体心肌细胞和巨噬细胞中, 恩格列净可通过激活腺苷酸活化蛋白激酶途径减轻炎症。Zhang 等^[26]发现在射血分数不变的猪 HF 模型中, 达格列净能降低动脉组织中白介素-6 及肿瘤坏死因子- α 等炎症因子的水平, 并显著改善该模型中与炎症相关的内皮型一氧化氮合酶及蛋白激酶 G1 蛋白表达降低, 环鸟苷酸含量减少等症状, 表明达格列净能通过调控 NO-cGMP-PKG 信号通路抑制 HF 过程中的炎症反应。Byrne 等^[27]发现在非糖尿病小鼠 HFrEF 和 HFpEF 模型中, 恩格列净可明显降低核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3(NLRP3) 炎性小体的活化和无菌炎症相关标记的表达, 进而改善小鼠心肌收缩功能障碍, 这提示 SGLT2i 还可直接靶向作用于炎症通路, 而不依赖降糖作用。Kim 等^[28]进一步发现, SGLT2i 通过抑制 NLRP3 炎性小体活化, 阻断巨噬细胞进一步分泌促炎因子白介素-1 β , 而这一效应由 SGLT2i 使用期间循环酮体的增加导致, 尤其是 β 羟丁酸, 这说明 SGLT2i 的抗炎作用可能继发于酮体对 NLRP3 炎性小体的抑制作用。SGLT2i 使循环酮体增加, 兼具抑制炎症和改善能量代谢的作用, 这可能是 SGLT2i 使 HF 患者获益的

关键机制。

1.3 防止心脏不良重构

以细胞肥大、细胞外基质生成增加和心肌细胞死亡为特征的左心室重塑是 HF 的关键因素,而心肌纤维化是心室重塑的重要病理变化^[29]。SGLT2i 预防不良重塑与减少心肌纤维化有关^[30]。Lee 等^[29]以高血压性 HF 大鼠为模型,给予恩格列净[20 mg/(kg·d)]共 12 周,收集大鼠心脏进行组织学分析,结果显示恩格列净能显著减轻心肌纤维化,改善心房重构和心室重塑使心脏功能趋于正常化。Kang 等^[31]对人心脏成纤维细胞的体外研究发现,恩格列净暴露 72 h 可明显减弱转化生长因子-β1 诱导的成纤维细胞活化,暴露于恩格列净的肌成纤维细胞体积减小,还可显著减弱细胞介导的细胞外基质重塑,且恩格列净浓度越高这种作用越明显。进一步行基因表达谱分析,结果显示包括 I 型胶原、结缔组织生长因子和基质金属蛋白酶 2 在内的关键纤维化标志物均显著被抑制。同样, Lee 等^[32]发现在冠状动脉结扎的大鼠模型中,达格列净可通过调节转录激活因子 3 信号,使心肌梗死后心肌重构期间成纤维细胞的浸润减少,心肌纤维化减轻。Shi 等^[33]在胸主动脉缩窄术诱导的小鼠心肌重构模型中发现小鼠灌胃达格列净 4 周后,心肌肥大、心肌间质和血管周围纤维化、心肌细胞凋亡等症状显著减轻,该作用与达格列净抑制包括 c-Jun 氨基端激酶和 p38 丝裂原激活蛋白激酶信号通路相关。综上, SGLT2i 可通过减少心肌纤维化及细胞外基质生成预防 HF 时的不良心肌重构,进而改善心功能。

1.4 抑制 NHE

NHE 是一种分布在细胞膜表面的蛋白,在心肌细胞中起调节 pH 值和钠钙内向电流的作用^[34]。HF 时 Na⁺/H⁺ 交换增加,可引起心肌细胞内 Na⁺ 超载,继而通过 Na⁺/Ca²⁺ 交换体的作用导致细胞内 Ca²⁺ 超载,促进心肌细胞损伤和 HF^[35]。抑制 Na⁺/H⁺ 交换已被证实可保护心脏^[35]。SGLT2i 可通过抑制心肌 NHE,降低心肌细胞胞质中 Na⁺、Ca²⁺ 浓度,同时增加线粒体中的 Ca²⁺ 含量,发挥心脏保护作用。Baartscheer 等^[36]通过荧光法测定兔和大鼠离体心室肌细胞内的 Na⁺、Ca²⁺ 浓度和 NHE 活性,发现恩格列净诱导 NHE 抑制而导致的细胞内 Ca²⁺ 减少,可预防细胞内 Ca²⁺ 超载,进而起到保护心肌细胞的作用。Uthman 等^[37]发现在小鼠心肌细胞, SGLT2i 可与 NHE 的钠结合位点高亲和力结合,降低细胞内 Na⁺ 浓度,这表明 SGLT2i 可能是对抗 HF 时心肌细胞 Na⁺ 超载的潜在方法。另外有研究表明,恩格列净还可通过直接抑制心脏 NHE-1 来增强抗凋亡因子 XIAP 和 BIRC5 的表达,从

而减少 HF+EF 心肌细胞死亡^[38]。然而,尚不清楚在 HF 情况下临床剂量的 SGLT2i 的有益作用是否继发于对心脏 NHE 的直接抑制。

1.5 减少氧化应激

氧化应激是指细胞内氧自由基水平升高导致的有害细胞效应。自由基水平增加并对抗固有的抗氧化防御系统,能引起蛋白质和 DNA 的损伤^[39]。氧化应激被认为是 HF 的主要分子机制之一,可导致线粒体功能障碍,引起心脏结构改变进而促进 HF 的发生和恶化^[40]。SGLT2i 是有效的抗氧化剂,可通过降低自由基生成或增强抗氧化系统的功能来保护组织免受氧化损伤^[40]。起初, Tahara 等^[41]发现在 2 型糖尿病小鼠中 SGLT2i 可通过直接和间接机制影响自由基产生; Li 等^[42]以遗传性 2 型糖尿病小鼠模型为研究对象,采用恩格列净[10 mg/(kg·d)]喂养 10 周,检测心脏组织脂质过氧化物、丙二醛、谷胱甘肽过氧化物酶和超氧化物歧化酶的水平,结果表明恩格列净可通过提高抗氧化酶水平和减少糖尿病小鼠心脏组织中的氧化产物来减轻过度氧化应激,且这一效应与激活核因子 E2 相关因子 2/抗氧化反应元件信号通路相关。此外, SGLT2i 可通过清除自由基和增强生物抗氧化系统直接保护组织免受氧化应激损伤,而其降糖效应作为一种间接的抗氧化机制,可进一步减少自由基的产生^[39]。目前认为 SGLT2i 降低活性氧(ROS)生成,可能是继发于其抑制炎症通路、改善心脏线粒体功能或降低心脏糖毒性。

1.6 提高红细胞生成素水平

SGLT2i 能提高糖尿病及非糖尿病患者体内的红细胞比容,这种作用与促进肾脏释放红细胞生成素相关。红细胞生成素作为一种多效能因子,除了能直接改善心肌组织供氧外,还能通过影响心肌细胞的线粒体功能、血管生成、细胞增殖及炎症等发挥对机体器官的保护作用^[43]。Sano 等^[44]观察到在使用 SGLT2i 后,患者体内的红细胞生成素水平升高,网织红细胞计数增加,血红蛋白和红细胞比容也随之升高,这极大地增加了心肌细胞的供氧,改善了心肌的缺血状态。Takeuchi 等^[45]在 2 型糖尿病患者服用 SGLT2i 的临床试验中进一步证实患者服用 SGLT2i 后,红细胞比容水平及红细胞生成素水平大幅提高。Mazer 等^[43]开展的为期 6 个月的 EMPA-HEART 随机临床试验中,患有 2 型糖尿病和冠状动脉疾病的患者服用恩格列净治疗后左心室质量指数显著降低。与此同时,恩格列净治疗 1 个月后红细胞生成素水平显著提高。6 个月后,红细胞比容提高 2.34% (95% CI 1.10 ~ 3.57, P < 0.001),而铁蛋白水平及平均血红蛋白浓度则降低。

表明 SGLT2i 通过提高用药早期红细胞生成素的水平促进红细胞生成,这可能是 SGLT2i 改善 HF 预后的重要途径。

1.7 改善线粒体功能障碍

线粒体在维持心脏正常功能方面具有重要作用,除了能为心肌细胞提供主要的能量来源外,还可通过调节细胞内 ROS 的产生和 Ca^{2+} 稳态维持心脏正常的生理功能。线粒体功能一旦发生障碍必然会影响心肌细胞的功能。许多研究已证实线粒体功能障碍与糖尿病心肌病及相关 HF 的发生密切相关^[46]。Yurista 等^[47]发现在心肌梗死后左心功能障碍的非糖尿病大鼠中,恩格列净能通过减轻心肌肥大、间质纤维化及心肌细胞的氧化应激等改善心功能,进一步研究发现恩格列净能减少线粒体 DNA 损伤片段的数量,提高 mtDNA/nDNA 的比值,增加转录因子过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子 1 α 的 mRNA 水平及心肌细胞内的 ATP 水平,表明恩格列净对心功能的改善与减轻线粒体 DNA 损伤,增加线粒体数量,促进线粒体生物合成而改善线粒体功能障碍相关。Durak 等^[48]在代谢综合征大鼠模型中也发现,达格列净能恢复线粒体膜电位,调控体内 Ca^{2+} 平衡,减少 ROS 产生,恢复 ADP/ATP 比值,并调控 Mfn-1、Mfn-2、Fis-1 等与线粒体融合、分裂相关的蛋白的表达。可见,SGLT2i 可通过降低炎症及氧化应激反应、减轻线粒体 DNA 损伤、恢复线粒体膜电位和促进线粒体生物合成来改善线粒体功能障碍从而延缓 HF 的进展。

2 总结与展望

2021 年欧洲心脏病学会年会公布的 HF 指南要点已明确将 SGLT2i 作为 HFrEF 治疗的基础药物,SGLT2i 成为一种治疗 HF 的新型药物。而 SGLT2i 如何在 HF 患者中产生显著临床获益的作用机制尚不明确,可能存在多种途径相互作用促进其心血管益处,包括改善心肌能量代谢、减少炎症、预防不良心脏重构、抑制 NHE、减少氧化应激、提高红细胞生成素水平和改善线粒体功能障碍等机制。目前关于 SGLT2i 对心肌内源性酮体产生、心脏重构的研究也正在进行中。此外关于 SGLT2i 长期使用的作用机制,干预的最佳时机,以及对不同心血管疾病、心血管疾病高风险、糖尿病前期或其他代谢性疾病人群的影响仍有待进一步探究。

参 考 文 献

[1] Braunwald E. The war against heart failure; the lancet lecture[J]. *Lancet*,2015, 385(9970):812-824.
 [2] 王华,梁延春.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.

[3] Gerber Y,Weston SA,Redfield MM,et al. A contemporary appraisal of the heart failure epidemic in Olmsted County,Minnesota,2000 to 2010[J]. *JAMA Intern Med*,2015,175(6):996-1004.
 [4] Vallon V, Thomson SC. Targeting renal glucose reabsorption to treat hyperglycaemia;the pleiotropic effects of SGLT2 inhibition[J]. *Diabetologia*,2017,60(2):215-225.
 [5] McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction[J]. *N Engl J Med*,2019,381(21):1995-2008.
 [6] Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure[J]. *N Engl J Med*,2020,383(15):1413-1424.
 [7] Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction[J]. *N Engl J Med*,2021,385(16):1451-1461.
 [8] Sattar N, McLaren J, Kristensen SL, et al. SGLT2 inhibition and cardiovascular events; why did EMPA-REG outcomes surprise and what were the likely mechanisms? [J]. *Diabetologia*,2016,59(7):1333-1339.
 [9] Lambers Heerspink HJ, de Zeeuw D, Wie L, et al. Dapagliflozin a glucose-regulating drug with diuretic properties in subjects with type 2 diabetes [J]. *Diabetes Obes Metab*,2013,15(9):853-862.
 [10] Cefalu WT, Leiter LA, Yoon KH, et al. Efficacy and safety of canagliflozin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (CANTATA-SU):52 week results from a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial[J]. *Lancet*,2013,382(9896):941-950.
 [11] Lee PC, Ganguly S, Goh SY. Weight loss associated with sodium-glucose cotransporter-2 inhibition;a review of evidence and underlying mechanisms[J]. *Obes Rev*,2018,19(12):1630-1641.
 [12] Lopaschuk GD, Verma S. Mechanisms of cardiovascular benefits of sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors;a state-of-the-art review[J]. *JACC Basic Transl Sci*,2020,5(6):632-644.
 [13] Lopaschuk GD, Ussher JR, Folmes CD, et al. Myocardial fatty acid metabolism in health and disease[J]. *Physiol Rev*,2010,90(1):207-258.
 [14] Nagoshi T, Yoshimura M, Rosano GM, et al. Optimization of cardiac metabolism in heart failure[J]. *Curr Pharm Des*,2011,17(35):3846-3853.
 [15] Joshi SS, Singh T, Newby DE, et al. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor therapy;mechanisms of action in heart failure [J]. *Heart*,2021,107(13):1032-1038.
 [16] Al Jobori H, Daniele G, Adams J, et al. Determinants of the increase in ketone concentration during SGLT2 inhibition in NGT, IFG and T2DM patients [J]. *Diabetes Obes Metab*,2017,19(6):809-813.
 [17] 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]. *Diabetes*,2016,65(5):1190-1195.
 [18] Santos-Gallego CG, Requena-Ibanez JA, San Antonio R, et al. Empagliflozin ameliorates adverse left ventricular remodeling in nondiabetic heart failure by enhancing myocardial energetics [J]. *J Am Coll Cardiol*,2019,73(15):1931-1944.
 [19] Oh CM, Cho S, Jang JY, et al. Cardioprotective potential of an SGLT2 inhibitor against doxorubicin-induced heart failure [J]. *Korean Circ J*,2019,49(12):1183-1195.
 [20] Ferrannini E, Muscelli E, Frascerra S, et al. Metabolic response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in type 2 diabetic patients [J]. *J Clin Invest*,2014,124(2):499-508.
 [21] Oldgren J, Laurila S, Akerblom A, et al. Effects of 6 weeks of treatment with dapagliflozin, a sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor, on myocardial function and metabolism in patients with type 2 diabetes; a randomized, placebo-controlled, exploratory study [J]. *Diabetes Obes Metab*,2021,23(7):1505-1517.
 [22] Suthahar N, Meijers WC, Sillje HHW, et al. From inflammation to fibrosis-

- molecular and cellular mechanisms of myocardial tissue remodelling and perspectives on differential treatment opportunities [J]. *Curr Heart Fail Rep*, 2017, 14(4):235-250.
- [23] Dick SA, Epelman S. Chronic heart failure and inflammation: what do we really know? [J]. *Circ Res*, 2016, 119(1):159-176.
- [24] Heerspink HJL, Perco P, Mulder S, et al. Canagliflozin reduces inflammation and fibrosis biomarkers: a potential mechanism of action for beneficial effects of SGLT2 inhibitors in diabetic kidney disease [J]. *Diabetologia*, 2019, 62(7):1154-1166.
- [25] Koyani CN, Plastira I, Sourij H, et al. Empagliflozin protects heart from inflammation and energy depletion via AMPK activation [J]. *Pharmacol Res*, 2020, 158:104870.
- [26] Zhang N, Feng B, Ma X, et al. Dapagliflozin improves left ventricular remodeling and aorta sympathetic tone in a pig model of heart failure with preserved ejection fraction [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2019, 18(1):107.
- [27] Byrne NJ, Nobutoshi M, Maayah ZH, et al. Empagliflozin blunts worsening cardiac dysfunction associated with reduced NLRP3 (nucleotide-binding domain-like receptor protein 3) inflammasome activation in heart failure [J]. *Circ Heart Fail*, 2020, 13(1):e006277.
- [28] Kim SR, Lee SG, Kim SH, et al. SGLT2 inhibition modulates NLRP3 inflammasome activity via ketones and insulin in diabetes with cardiovascular disease [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1):2127.
- [29] Lee HC, Shiou YL, Jhuo SJ, et al. The sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor empagliflozin attenuates cardiac fibrosis and improves ventricular hemodynamics in hypertensive heart failure rats [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2019, 18(1):45.
- [30] Verma S. Potential mechanisms of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor-related cardiovascular benefits [J]. *Am J Cardiol*, 2019, 124(suppl 1):S36-S44.
- [31] Kang S, Verma S, Hassanabad AF, et al. Direct effects of empagliflozin on extracellular matrix remodelling in human cardiac myofibroblasts: novel translational clues to explain EMPA-REG outcome results [J]. *Can J Cardiol*, 2020, 36(4):543-553.
- [32] Lee TM, Chang NC, Lin SZ. Dapagliflozin, a selective SGLT2 inhibitor, attenuated cardiac fibrosis by regulating the macrophage polarization via STAT3 signaling in infarcted rat hearts [J]. *Free Radic Biol Med*, 2017, 104:298-310.
- [33] Shi L, Zhu D, Wang S, et al. Dapagliflozin attenuates cardiac remodeling in mice model of cardiac pressure overload [J]. *Am J Hypertens*, 2019, 32(5):452-459.
- [34] Packer M. Activation and inhibition of sodium-hydrogen exchanger is a mechanism that links the pathophysiology and treatment of diabetes mellitus with that of heart failure [J]. *Circulation*, 2017, 136(16):1548-1559.
- [35] Wakabayashi S, Hisamitsu T, Nakamura TY. Regulation of the cardiac Na^+/H^+ exchanger in health and disease [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2013, 61:68-76.
- [36] Baartscheer A, Schumacher CA, Wust 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.
- [37] 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.
- [38] Iborra-Egea O, Santiago-Vacas E, Yurista SR, et al. Unraveling the molecular mechanism of action of empagliflozin in heart failure with reduced ejection fraction with or without diabetes [J]. *JACC Basic Transl Sci*, 2019, 4(7):831-840.
- [39] Yaribeygi H, Atkin SL, Butler AE, et al. Sodium-glucose cotransporter inhibitors and oxidative stress: an update [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(4):3231-3237.
- [40] van der Pol A, van Gilst WH, Voors AA, et al. Treating oxidative stress in heart failure: past, present and future [J]. *Eur J Heart Fail*, 2019, 21(4):425-435.
- [41] Tahara A, Kurosaki E, Yokono M, et al. Effects of SGLT2 selective inhibitor ipragliflozin on hyperglycemia, hyperlipidemia, hepatic steatosis, oxidative stress, inflammation, and obesity in type 2 diabetic mice [J]. *Eur J Pharmacol*, 2013, 715(1-3):246-255.
- [42] Li C, Zhang J, Xue M, et al. SGLT2 inhibition with empagliflozin attenuates myocardial oxidative stress and fibrosis in diabetic mice heart [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2019, 18(1):15.
- [43] Mazer CD, Hare GMT, Connelly PW, et al. Effect of empagliflozin on erythropoietin levels, iron stores, and red blood cell morphology in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease [J]. *Circulation*, 2020, 141(8):704-707.
- [44] Sano M, Takei M, Shiraishi Y, et al. Increased hematocrit during sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor therapy indicates recovery of tubulointerstitial function in diabetic kidneys [J]. *J Clin Med Res*, 2016, 8(12):844-847.
- [45] Takeuchi T, Tanaka T, Watanabe M, et al. Effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on serum erythropoietin levels in patients with type 2 diabetes [J]. *J Japan Diabetes Soc*, 2019, 62(2):69-75.
- [46] Kim JA, Wei Y, Sowers JR. Role of mitochondrial dysfunction in insulin resistance [J]. *Circ Res*, 2008, 102(4):401-414.
- [47] Yurista SR, Silljé HHW, Oberdorf-Maass SU, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibition with empagliflozin improves cardiac function in non-diabetic rats with left ventricular dysfunction after myocardial infarction [J]. *Eur J Heart Fail*, 2019, 21(7):862-873.
- [48] Durak A, Olgar Y, Degirmenci S, et al. A SGLT2 inhibitor dapagliflozin suppresses prolonged ventricular-repolarization through augmentation of mitochondrial function in insulin-resistant metabolic syndrome rats [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2018, 17(1):144.

收稿日期:2021-07-23