

钠-葡萄糖共转运蛋白及其抑制剂在2型糖尿病合并心血管疾 病中的研究进展

俞雅萌 张欣 贾敏

西安医学院基础与转化医学研究所

DOI:10.12238/jrm.v1i2.11490

[摘要] 高血糖是诱发老年心血管疾病的独立风险因素之一。目前临床推荐糖尿病伴有心血管疾病应尽早使用钠-葡萄糖共转运蛋白2抑制剂(SGLT-2i), 很多大型临床试验中心的研究结果表明SGLT-2i可以降低动脉粥样硬化、高血压、心力衰竭以及慢性肾病的死亡率, 但其具体的作用机制和疗效尚不清楚。本文将通过对SGLTs及其抑制剂在2型糖尿病合并心血管疾病发生和发展中的研究进展作一综述。

[关键词] 钠-葡萄糖共转运蛋白; SGLT-2; SGLT抑制剂; 心血管疾病

中图分类号: R587.1 文献标识码: A

Research Progress of Sodium-Glucose Cotransporter and Its Inhibitors in Type 2 Diabetes Mellitus with Cardiovascular Diseases

Yameng Yu Xin Zhang Min Jia

Institute of Basic and Translational Medicine, Xi'an Medical University

[Abstract] Hyperglycemia is one of the independent risk factors for cardiovascular diseases in the elderly. Currently, the clinical recommendation for diabetes mellitus accompanied by cardiovascular diseases is to use Sodium-Glucose Cotransporter 2 inhibitors (SGLT-2i) as early as possible. Results from many large clinical trial centers indicate that SGLT-2i can reduce mortality from atherosclerosis, hypertension, heart failure, and chronic kidney disease. However, the specific mechanism of action and efficacy remain unclear. This article provides a comprehensive review of the research progress of SGLTs and their inhibitors in the occurrence and development of type 2 diabetes mellitus with cardiovascular disease

[Key words] Sodium-Glucose Cotransporter 2; SGLT-2; Sodium-Glucose Cotransporter 2 inhibitors; Cardiovascular diseases

糖尿病是一种复杂的慢性疾病, 需要持续的降糖管理及预防并发症, 其中心血管疾病是2型糖尿病常见的并发症之一, 且高血糖已成为诱发老年心血管疾病的独立风险因素^[1]。美国糖尿病学会(ADA)发布的《2022年ADA糖尿病医学诊疗标准》^[2]中推荐, 糖尿病伴有心血管疾病尤其是糖化血红蛋白(HbA_{1c})不达标者应选用钠-葡萄糖共转运蛋白2抑制剂(SGLT-2i)或胰高糖素样肽-1受体激动剂(GLP-1RA)控制糖尿病。SGLT-2i的降糖作用不依赖胰岛功能, 其可通过抑制近曲小管处的钠-葡萄糖共转运蛋白-2(SGLT-2), 阻碍葡萄糖和Na⁺的重新吸收, 增加二者的排泄, 产生利尿和降糖作用。近年来, EMPA-REG OUTCOME、CANVAS计划和DECLARE-TIMI58等大型临床试验中心的临床试验结果表明, SGLT-2i可以降低动脉粥样硬化、高血压、心力衰竭以及慢性肾病的死亡率。本文将通过对SGLTs及其抑制剂在心血管疾病

发生和发展的研究进展进行回顾, 以期为其在2型糖尿病合并心血管疾病防治方面提供新的思路与参考。

1 钠-葡萄糖共转运蛋白(SGLT)的分类及其功能

1.1 SGLT-1

SGLT-1受体1987年首次在小肠刷状缘中被发现, 是SGLTs家族中第一个被发现的成员, 现今已在人类、兔子、大鼠、小鼠和绵羊中被克隆和鉴定。SGLT-1由位于人类第22号染色体上q11.2区域的SLC5A1基因编码, 所编码的蛋白由664个氨基酸残基组成, 有14个跨膜区域, -COOH和-NH₂末端突出膜外, 同时, 在跨膜区M5和M6之间Asn(N)248处有N-糖苷结合位点。在人体内, SGLT-1在肾脏近曲小管S2、S3段大量表达, 结肠、心脏以及气管中也有少量存在, 该受体对葡萄糖亲和力较低, 仅可对10%的葡萄糖进行重吸收。其转运机制为SGLT-1结合1mol Na⁺

的同时结合1mol葡萄糖，三者形成蛋白复合物，顺浓度差将Na⁺和葡萄糖转运到细胞内，而后从蛋白复合物上解离并易化扩散至组织液中。

1.2 SGLT-2

SGLT-2受体在肾近曲小管S1、S2段及小肠中被发现，是一种对葡萄糖亲和力极高的葡萄糖转运蛋白，90%的葡萄糖可通过肾脏处的SGLT-2被重吸收。SGLT-2由位于人类第16号染色体上p11.2区域的SLC5A2基因编码，所编码的蛋白由672个氨基酸残基组成，其与SGLT-1有59%的同源性。该蛋白有12个疏水跨膜区域(M1-M12)，是一个由21个氨基酸组成的 α 螺旋结构^[3]。

1.3 SGLT-3

SGLT-3受体存在于小肠粘膜下神经丛和肌间神经丛的胆碱能神经元、神经肌肉连接处的骨骼肌和平滑肌中。SGLT-3由位于人类第22号染色体上21q22.12区域的SLC5A4基因编码，其与SGLT-1有70%的同源性，与SGLT-2有55%的同源性。Ana Díez-Sampedro团队研究发现^[4]，该受体不能转运葡萄糖，但在细胞外存在葡萄糖的情况下可检测到钠离子内流，其可作为平滑肌和骨骼肌中的葡萄糖依赖的传感器，葡萄糖浓度的变化可调节肠神经系统胆碱能神经和骨骼肌神经肌肉连接处的膜电位^[5]。

1.4 SGLT-4

SGLT-4受体主要存在于小肠中，在肾脏中也有少量表达。编码SGLT-4的序列位于人类第22号染色体的1p32区域，由SLC5A9基因进行编码。Shigeki Tazawa等研究发现，SGLT-4是与SGLT-5同源性最高的SGLTs家族蛋白质，是一种对葡萄糖亲和力低的转运蛋白，仅能在小肠中对1,5-脱水-D-葡萄糖醇有转运功能^[6]。

1.5 SGLT-5

SGLT-5受体仅存在于肾脏中，编码该受体的序列位于人类第22号染色体的17p11.2区域，由SLC5A10基因进行编码。同时，研究人员发现SGLT-5有四种亚型，其中IF2亚型表达最为丰富，可以摄取[14C]- α -甲基-D-葡萄糖，而IF3因为缺少跨膜结构域(TM5和TM6)导致该亚型活性极低。在体外实验中发现，SGLT-5主要介导果糖和甘露糖的转运，且对甘露糖的亲和力最高，其次为果糖，然后是葡萄糖和半乳糖。SGLT-5可能也参与了葡萄糖的重吸收，该作用依赖肾小管中葡萄糖浓度^[7]。

1.6 SGLT-6

SGLT-6受体也被称为SMIT2，与SGLT-1有50%的同源性，存在于肾脏、脊髓和大脑中。编码SGLT-6的序列位于人类22号染色体的16p12.1区域，由SLC5A11基因进行编码，SGLT-6受体主要对肌醇的亲和力更高，尤其是对D-手性肌醇(DCI)的亲和力最高^[8]。

2 SGLT-2受体抑制剂在2型糖尿病合并心血管疾病治疗中的作用

2.1 达格列净(Dapagliflozin)

达格列净2012年11月欧盟药品局(European Medicine Agency, EMA)首次批准上市，由阿斯利康/百时美施贵宝开发，

是一种C-芳基糖苷类的SGLT-2抑制剂，在人体内主要在肝脏通过尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶(UGT)进行代谢，其代谢物对SGLT-2无抑制作用，因此该药物具有良好的安全性^[9]。达格列净可增加患者促红细胞生成素的生成，从而激活pAKT、pJAK2和pMAPK级联的表达和信号通路，导致心脏细胞增殖和分化，并减少凋亡^[10]，也可抑制Na⁺/H⁺交换体，进而使细胞内Na⁺和Ca²⁺浓度减小而线粒体内Ca²⁺浓度增加，改善因钙超载导致的线粒体损伤和功能障碍，减少活性氧(ROS)的产生，进而终止心肌细胞氧化应激^[11]，从而达到治疗心衰的作用。达格列净可减少患者进食量，降低心外膜脂肪组织重量，进而减轻其诱发的炎症反应^[12]。通过对DECLARE-TIMI58试验的分析发现达格列净可降低房颤风险19%，其对治疗房颤的机制尚未明确，可能与减轻炎症或利尿后减轻心房扩张程度相关^[13]。

2.2 卡格列净(Canagliflozin)

卡格列净2013年3月由美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)获批上市，主要由杨森制药和田边三菱制药进行开发，是一种C-芳基糖苷类SGLT-2抑制剂，主要通过胆汁排泄，经葡萄糖醛酸化后生成的代谢产物活性消失，细胞色素P450酶系无抑制作用^[14]。卡格列净的临床药代动力学和药效学研究发现：单独使用卡格列净可降低T2DM合并CKD患者心梗或心衰风险，具有明显的心血管保护作用^[15]。Kondo等人在临床研究中进一步证实，卡格列净可通过SGLT1/AMPKa2/Rac1信号通路抑制NADPH氧化酶(NOX)和一氧化氮合酶(iNOS)的活性，从而抑制心肌细胞的凋亡和炎症的发生，大大减轻房颤和心衰的发生率^[16]。Sayour等人^[17]研究发现卡格列净可通过抑制AMPK磷酸化，减轻非糖尿病大鼠血管内皮细胞损伤；还具有减轻心肌缺血再灌注损伤，从而改善心脏收缩和舒张功能障碍的功能。同时，Ashry和Behnammanesh等人^[18-19]的研究表明，卡格列净可降低高胆固醇血症家兔的血清总胆固醇、甘油三酯以及高密度脂蛋白胆固醇水平；体外实验中卡格列净可通过激活血管平滑肌细胞(VSMCs)的ROS-Nrf2通路增加血红素加氧酶1(HO-1)的表达，进而抑制VSMCs的增殖和迁移，其他SGLT2抑制剂则未见报道。

2.3 伊格列净(Ipragliflozin)

伊格列净2014年1月17日获日本医药品医疗器械综合机构(Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, PMDA)批准上市，由安斯泰来、日本寿制药公司以及默沙东联合开发，为C-芳基糖苷类SGLT-2抑制剂，其对SGLT-2的选择性为SGLT-1的254倍^[20]。Ito等给予盐敏感型Dahl大鼠伊格列净后，可降低血压并增加每日排钠量，特别是伊格列净与氯沙坦联用组Dahl大鼠的肾小球硬化和心肌细胞肥大大有显著的改善，该作用可能与抑制肾脏NHE3和NKCC2蛋白表达有关^[21]。有临床研究报道伊格列净可降低2型糖尿病患者糖化血红蛋白水平、增加酮体生成、减少全身和腹部脂肪，改善脂肪肝，虽然其对颈动脉内膜中层厚度和踝臂指数没有影响，但通过血流介导血管舒张功能评估实验发现，伊格列净可改善血管内皮功能^[22]。一项多中心参与的临

床试验研究,伊格列净用于心衰且年龄 ≥ 70 岁伴2型糖尿病患者可降低其左心室的重量指数,并可升高NT-proBNP水平 ≥ 400 pg/mL,伊格列净因此可能有益于改善老年人中心衰状况^[23]。

2.4 鲁格列净 (Luseogliflozin)

鲁格列净2014年3月24日首次获得日本医药品医疗器械综合机构 (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, PMDA) 批准上市,由诺华和大正制药联合开发,适用于2型糖尿病治疗。该药物与其他SGLT-2抑制剂最主要区别在于,结构中糖苷结构中O原子被S原子取代。鲁格列净通过细胞色素氧化酶P450 (CYPs) 代谢后可以得到O-脱乙酰基代谢产物,所得代谢产物对SGLT-2具有一定的抑制活性^[24]。Bouchi等研究发现,鲁格列净在减轻体重的同时可以减少心外膜脂肪组织重量^[25]。此外,Mori等研究发现,使用鲁格列净后血管周围脂肪组织也得到抑制,减少血管构型改变、内膜增生,改善动脉粥样硬化^[26]。另外,MUSCAT-HF试验分析表明鲁格列净可用于治疗射血分数显著性降低的心力衰竭^[27]。临床治疗使用单药鲁格列净可引起血浆酮体水平升高,因此肾功能不全患者应谨慎使用^[28]。

2.5 恩格列净 (Empagliflozin)

恩格列净2014年5月和8月分别由欧盟药品局 (European Medicine Agency, EMA) 和美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 获批上市,主要由勃林格殷格翰和礼来进行开发,是一种C-芳基糖苷类的SGLT-2抑制剂,在人体内主要通过尿苷二磷酸葡萄糖醛基转移酶 (UGT) 进行葡萄糖醛酸化,口服生物利用度为78%,血浆蛋白结合率约为86%,约有11%~19%以原型经肾脏排泄^[29]。大量实验研究表明,恩格列净可通过改善线粒体功能、改变能量代谢方式、减轻炎症反应等方式在心血管疾病中发挥作用。在EMPA-REG试验中,给予恩格列净12周治疗后,患者24小时收缩压和舒张压 (SBP和DBP) 得到显著改善^[30]。Shao等^[31]研究发现恩格列净可通过改善线粒体功能障碍,减轻心房重构,减少糖尿病大鼠房颤的发生率。此外,Santos-Gallego等^[32]研究表明,恩格列净通过升高患者血中酮体水平,提高ATP生成量,改善心力衰竭时不良的左心室重构。恩格列净可通过上调转录激活因子3 (STAT3) 的表达,降低白介素-6 (IL-6) 和一氧化氮合酶 (iNOS) 表达,从而影响脂质过氧化水平,发挥其抗氧化抗炎作用,改善急性心肌梗死小鼠的心脏功能并减少梗死面积^[33];另外,其对心肌梗死后左室功能不全的非糖尿病大鼠的心脏功能和重塑也有积极的影响^[34]。Heart等^[35]在对恩格列净的评价报告中指出,该药是第一个在心血管结局试验 (CVOT) 中证明SGLT2抑制剂具有心脏和肾脏保护作用的药物;且EMPA-REG研究结果显示给予恩格列净的病人,心血管病死亡率及糖尿病肾病入院率显著降低。2022年一项EMMY试验首次评估了在PCI后72小时内开始应用恩格列净治疗严重急性心肌梗死的有效性和安全性,发现尽早使用恩格列净,可显著降低心力衰竭标志物——NT-proBNP的水平,服药6周可显著增加左心室射血分数 (LVEF) 的绝对值;在26周时恩格列净明显降低E/e' (评估的左心室舒张功能指标)

的比值;另外服用恩格列净的患者左室收缩末期容积 (LVESV) 和左室舒张末期容积 (LVEDV) 均较小^[36]。

2.6 埃格列净 (Ertugliflozin)

埃格列净2017年12月由美国食品药品监督管理局 Food and Drug Administration, FDA) 获批上市,由默沙东和辉瑞共同开发。该药对SGLT-2受体具有高度选择性,血浆蛋白结合率 $>94\%$ 。埃格列净通过增加尿糖的排泄以达到降低血糖和糖化血红蛋白 (HbA1c) 的目的。VERDISCV试验发现,埃格列净降低了2型糖尿病伴ASCVD患者发生第一次不良心血管事件 (急性心肌梗死猝死、非致命性心肌梗死、非致命性中风) 的比率^[37]。动物实验发现,埃格列净可通过激活心脏AMPK抑制mTOR的表达,从而改善心脏压力超负荷心力衰竭小鼠的左心室重构现象^[38]。

2.7 索格列净 (Sotagliflozin)

索格列净2015年11月起由赛诺菲和莱斯康开发,2019年4月由欧盟药品局 (European Medicine Agency, EMA) 首次获批上市^[39]。索格列净是全球首个获批上市的双重抑制剂,主要对SGLT-2有抑制作用,同时对SGLT-1也有较弱的抑制作用,对SGLT-2选择性比SGLT-1高20倍^[40]。近期有研究表明,索格列净可通过减少糖原积累保护心脏,对伴有或者不伴有糖尿病的心衰患者都有防治作用,但增加了腹泻、降低血容量、生殖系统真菌感染和酮症酸中毒的发生率^[41]。动物实验表明,索格列净能够使肿胀的线粒体恢复正常,并且增加线粒体的钙缓冲能力,从而改善心衰症状^[42]。此外,索格列净还可通过延迟肠道对葡萄糖的吸收促进胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 的分泌,使血清GLP-1的水平升高,对血压及体重具有调节作用^[43]。

3 总结与展望

如上文所述,SGLTs家族蛋白与高血糖、炎症、氧化应激、脂代谢异常等心血管疾病高危因素有关,其中分布在肾脏的SGLT-2转运蛋白的主要功能是重吸收90%的葡萄糖。作为一种新型降糖药,SGLT-2i近年来在临床治疗中备受关注。尤其是在2型糖尿病合并动脉粥样硬化、充血性心力衰竭和急性心肌梗死等心血管疾病的老年患者中,使用SGLT-2i有明显的获益,所以此类药物在糖尿病心血管并发症的治疗中具有重要的意义。目前SGLT-2i的新品种层出不穷,但其心血管保护作用机制暂未完全明确。因此,在临床治疗中,一方面要考虑SGLT-2i的心血管获益,另一方面也要谨慎考量使用过程中可能发生的不良反应。

[基金项目]

陕西省科技厅项目2023-JC-YB-753;陕西省教育厅重点实验室22JS038;西安医学院校级科技创新团队2021TD06。

[参考文献]

- [1] Association AD.10.Cardiovascular disease and risk management: Standards of medical care in diabetes-2019[J].Diabetes Care.2019,42(Suppl 1):S103-S123.
- [2] American Diabetes Association.Standards of Medical Care in Diabetes-2022.Diabetes Care.2022,45(Suppl1):S1-S258.
- [3] Zhao FQ,Keating AF.Functional properties and genomics

of glucose transporters[J].*Curr Genomics*.2007,8(2):113–128.

[4]Soták M,Casselbrant A,Rath E,et al.Intestinal sodium/glucose cotransporter 3 expression is epithelial and downregulated in obesity[J].*Life Sci*,2021,267:118974.

[5]Kothinti RK, Blodgett AB, North PE, et al. A novel SGLT is expressed in the human kidney[J].*Eur J Pharmacol*. 2012, 690(1–3):77–83.

[6]Tazawa S,Yamato T,Fujikura H,et al. SLC5A9/SGLT4, a new Na⁺-dependent glucose transporter, is an essential transporter for mannose,1,5-anhydro-D-glucitol,and fructose[J].*Life Sci*.2005,76(9):1039–1050.

[7]Grempler R, Augustin R, Froehner S, et al. Functional characterisation of human SGLT–5 as a novel kidney–specific sodium–dependent sugar transporter[J].*FEBS Lett*.2012,586(3):248–253.

[8]Lin X, Ma L, Fitzgerald RL, et al. Human Sodium/Inositol Cotransporter 2 (SMIT2) Transports Inositols But Not Glucose in L6 Cells[J].*Arch Biochem Biophys*. 2009, 481(2):197–201.

[9]Kasichayanula S,Liu X,Lacreta F,etal.Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Dapagliflozin, a Selective Inhibitor of Sodium–Glucose Co–transporter Type 2[J].*Clin Pharmacokinet*.2014,53(1):17–27.

[10]El–Sayed N,Mostafa YM,AboGresha NM,et al.Dapagliflozin attenuates diabetic cardiomyopathy through erythropoietin up–regulation of AKT/JAK/MAPK pathways in streptozotocin–induced diabetic rats[J].*Chem Biol Interact*.2021,347:109617.

[11]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.

[12]Sato T,Aizawa Y,Yuasa S,et al.The effect of dapagliflozin treatment on epicardial adipose tissue volume[J].*Cardiovasc Diabetol*.2018,Jan4;17(1):6.

[13]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.

[14]Devineni D,Polidori D.Clinical Pharmacokinetic, Pharmacodynamic, and Drug – Drug Interaction Profile of Canagliflozin, a Sodium–Glucose Co–transporter 2 Inhibitor[J].*Clin Pharmacokinet*.2015, 54(10):1027–1041.

[15]Weir MR, McCullough PA, Buse JB, et al. Renal and Cardiovascular Effects of Sodium Glucose Co–Transporter 2 Inhibitors in Patients with Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease: Perspectives on the Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical

Evaluation Trial Results[J].*Am J Nephrol*.2020,51(4):276–288.

[16]Kondo H, Akoumianakis I, Badi I, et al. Effects of canagliflozin on human myocardial redox signalling: clinical implications[J].*Eur Heart J*.2021,42(48):4947–4960.

[17]Sayour AA, Korkmaz–Icöz S, Loganathan S, et al. Acute canagliflozin treatment protects against in vivo myocardial ischemia–reperfusion injury in non–diabetic male rats and enhances endothelium–dependent vasorelaxation[J].*J Transl Med*.2019,17(1):127.

[18]Ashry NA,Abdelaziz RR,Suddek GM,et al.Canagliflozin ameliorates aortic and hepatic dysfunction in dietary–induced hypercholesterolemia in the rabbit[J].*Life Sci*. 2021, 280: 119731.

[19]Behnammanesh G,Durante GL,Khanna YP,et al.Canagliflozin inhibits vascular smooth muscle cell proliferation and migration: Role of heme oxygenase–1[J].*Redox Biol*. 2020, 32: 101527.

[20]Tahara A, Kurosaki E, Yokono M, et al. Pharmacological profile of ipragliflozin (ASP1941), a novel selective SGLT2 inhibitor, in vitro and in vivo[J].*Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*.2012,385(4):423–436.

[21]Ito H, Okamoto R, Ali Y, et al. Cardiorenal protective effects of sodium–glucose cotransporter 2 inhibition in combination with angiotensin II type 1 receptor blockade in salt–sensitive Dahl rats[J].*J Hypertens*.2022,40(5):956–968.

[22]Kang SM, Yun HM, Sohn M, et al. Vascular and metabolic effects of ipragliflozin versus sitagliptin (IVS) in type 2 diabetes treated with sulphonylurea and metformin: IVS study[J].*Diabetes Obes Metab*.2023,18.

[23]Akasaka H, Sugimoto K, Shintani A, et al. Effects of ipragliflozin on left ventricular diastolic function in patients with type 2 diabetes and heart failure with preserved ejection fraction: The EXCEED randomized controlled multicenter study[J].*Geriatr Gerontol Int*.2022,22(4):298–304.

[24]谢少斐,张凤逸,邹珊,等.已上市钠–葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂临床药动学特点比较[J].*中国现代应用药学*,2016,33(04):517–520.

[25]Bouchi R,Terashima M,Sasahara Y,et al.Luseogliflozin reduces epicardial fat accumulation in patients with type 2 diabetes:a pilot study[J].*Cardiovasc Diabetol*.2017,16(1):32.

[26]Mori Y,Terasaki M,Hiromura M,et al.Luseogliflozin attenuates neointimal hyperplasia after wire injury in high–fat diet–fed mice via inhibition of perivascular adipose tissue remodeling[J].*Cardiovasc Diabetol*.2019,18(1):143.

[27]Nakashima M,Miyoshi T,Ejiri K,et al.Effects of luseogliflozin on estimated plasma volume in patients with heart

failure with preserved ejection fraction[J]. ESC Heart Fail. 2022,9(1):712–720.

[28]Seino Y. Luseogliflozin for the treatment of type 2 diabetes[J].Expert Opin Pharmacother.2014,15(18):2741–2749.

[29]Scheen AJ.Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of empagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor[J].Clin Pharmacokinet.2014,53(3):213–225.

[30] Tikkanen I, Narko K, Zeller C, et al. Empagliflozin reduces blood pressure in patients with type 2 diabetes and hypertension[J].Diabetes Care.2015,38(3):420–428.

[31]Shao Q, Meng L, Lee S, et al. Empagliflozin, a sodium glucose co-transporter-2 inhibitor, alleviates atrial remodeling and improves mitochondrial function in high-fat diet/streptozotocin-induced diabetic rats[J].Cardiovasc Diabetol. 2019,18(1):165.

[32] 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].2019,73(15):1931–1944.

[33]Andreadou I,Efentakis P,Balafas E,et al. Empagliflozin Limits Myocardial Infarction in Vivo and Cell Death in Vitro: Role of STAT3, Mitochondria, and Redox Aspects[J]. Front Physiol.2017,8:1077.

[34]Yurista SR, Silljé HHW, Oberdorf-Maass SU, et al. Sodium-glucose co-transporter 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.

[35] Herat LY, Matthews VB, Magno AL, et al. An evaluation of empagliflozin and its applicability to hypertension as a therapeutic option[J].Expert Opin Pharmacother.2020,21(10): 1157–1166.

[36]von Lewinski D,Kolesnik E,Tripolt NJ,et al.Empaglifloz

in acute myocardial infarction: the EMMY trial[J]. Eur Heart J.2022,43(41):4421–4432.

[37] Cosentino F, Cannon CP, Cherney DZI, et al. Efficacy of Ertugliflozin on Heart Failure-Related Events in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Established Atherosclerotic Cardiovascular Disease: Results of the VERTIS CV Trial[J]. Circulation. 2020,142(23):2205–2215.

[38]Moellmann J,Mann PA,Kappel BA,et al.The sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor ertugliflozin modifies the signature of cardiac substrate metabolism and reduces cardiac mTOR signalling, endoplasmic reticulum stress and apoptosis[J].Diabetes Obes Metab.2022,24(11):2263–2272.

[39]Markham A,Keam SJ.Sotagliflozin:First Global Approval [J]Drugs.2019,79(9):1023–1029.

[40]Koufakis T, Mustafa OG, Tsimihodimos V, et al. Insights Into the Results of Sotagliflozin Cardiovascular Outcome Trials:Is Dual Inhibition the Cherry on the Cake of Cardiorenal Protection?[J].Drugs.2021,81(12):1365–1371.

[41]Vallianou NG, Christodoulatos GS, Kounatidis D,et al. Sotagliflozin, a dual SGLT1 and SGLT2 inhibitor: In the heart of the problem[J].Metabol Open.2021,10:100089.

[42] 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.

[43]Posch MG, Walther N, Ferrannini E, et al. Metabolic, Intestinal, and Cardiovascular Effects of Sotagliflozin Compared With Empagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes: A Randomized, Double-Blind Study[J].Diabetes Care.2022,45(9): 2118–2126.

作者简介:

俞雅萌, 女, 西安医学院基础与转化医学研究所。

通讯作者:

贾敏, 女, 西安医学院基础与转化医学研究所副教授。