doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.16.007

糖 - 钠协同转运蛋白 2 抑制剂对心力衰竭合并糖尿病小鼠治疗效果及左心室重构影响的实验研究 *

杨 莉 张旭东 詹小青 肖丽君 彭晓捷 李 伟△

（武警广东省总队医院消化内分泌科 广东 广州 510507）

摘要 目的：探究糖 - 钠协同转运蛋白 2（Sodium-glucose cotransporter2，SGLT2）抑制剂对心力衰竭合并糖尿病小鼠治疗效果及左心室重构影响的实验研究。**方法：**选择 4 周龄雄性 C57BL/6J 小鼠，通过高脂饮食和免疫抑制剂他克莫司(Tacrolimus，TAC)诱导心力衰竭建立心衰合并糖尿病模型，分为三组：对照组（正常脂肪饮食）、模型组（高脂饮食第 2 周，TAC 诱导心力衰竭）、SGLT2 抑制剂组（高脂饮食 + 恩格列净灌胃第 2 周，同时 TAC 诱导心力衰竭）。治疗 6 周后，记录并比较各组小鼠死亡案例和生存率；酶联免疫吸附实验检测各组小鼠的白细胞介素 -6(interleukin 6，IL-6)、IL-10、肿瘤坏死因子 --α（tumor necrosis factor-α，TNF-α）的含量；50 MHz 传感器耦合的 Vevo 2100 系统进行超声心动图评估；逆转录聚合酶链式反应(reverse transeription-polymerase chain reaction，RT-PCR)实时分析 p53、p21 和 p16 的 mRNA 表达；蛋白印迹分析组织因子血管细胞黏著因子(Vascular cell Adhesion Molecule-1，VCAM-1)、SGLT1、SGLT2、一氧化氮合酶 (endothelial nitric oxide synthase，eNOS) 蛋白表达。**结果：**10 天内模型组较对照组和 SGLT2 抑制剂组生存率降低（P<0.05），第 20 天、40 天时模型组较对照组大鼠生存率降低，SGLT2 抑制剂组较模型组的生存率升高（P<0.05）。模型组较对照组 IL-6 和 TNF-α 含量、右心室收缩压（right Ventricular Systolic Pre-ssure，RVSP）和平均肺动脉压（mean Pulmonary Artery Pressure，mPAP）水平、p53、p21 和 p16 的 mRNA 表达量、VCAM-1、SGLT1、SGLT2 的蛋白表达量以及左心室收缩末前后径 (left ventricular end-systolic diameter，LVESD)、左心室舒张末前后径 (left ventricular end-diastolic diameter，LVEDD)、左心室收缩末容量(left ventricular end-systolic volume，LVESV)均显著升高，IL-10 含量、肺动脉血流加速时间(Pulmonary artery acceleration time，PAAT) 水平、eNOS 蛋白表达量以及左心室射血分数 (left ventricular ejection fraction，LVEF) 均显著降低（P<0.05），SGLT2 抑制剂组较对照组以上指标变化均与上述相反，且差异具有统计学意义（P<0.05）。**结论：**选择性 SGLT2 抑制剂恩格列净改善了心衰合并糖尿病小鼠的收缩压，心脏重塑和内皮功能障碍。促进心脏的保护作用，同时改善左心室重量和体积及后壁厚度。

关键词：糖 - 钠协同转运蛋白 2；恩格列净；心衰；糖尿病

中图分类号：R-33；R587.2；R541.61 **文献标识码：**A **文章编号：**1673-6273（2021）16-3032-06

Experimental Study of the Effect of Sugar-sodium Cotransporter 2 Inhibitor on the Treatment Effect and Left Ventricular Remodeling in Mice with Heart Failure and Diabetes*

YANG Li, ZHANG Xu-dong, ZHAN Xiao-qing, XIAO Li-jun, PENG Xiao-jie, LI Wei△

(Department of Gastroenterology and Endocrinology, Guangdong Provincial General Hospital of Armed Police Force, Guangzhou, Guangdong, 510507, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effect of sugar-sodium cotransporter 2 inhibitor on the treatment effect and left ventricular remodeling in mice with heart failure and diabetes. **Methods:** Four-week-old male C57BL/6J mice were selected to induce heart failure through high-fat diet and TAC to establish a model of heart failure with diabetes and divided into three groups: control group (normal fat diet), model group (the second week of high-fat diet, TAC induces heart failure) and SGLT2 inhibitor group (high-fat diet + empagliflozin gavage for the second week, while TAC induced heart failure). After 6 weeks of treatment, the death cases and survival rates of mice were recorded and compared in each group; Enzyme-linked immunosorbent assay was used to detect the levels of IL-6, IL-10 and TNF-α in each group of mice; Vevo 2100 system coupled with 50 MHz sensor for echocardiographic evaluation; RT-PCR real-time analysis of the mRNA expression of p53, p21 and p16; Western blot analysis of tissue factor VCAM-1, SGLT1, SGLT2, eNOS protein expression. **Results:** The survival rate of the model group was lower than that of the control group and the SGLT2 inhibitor group within 10 days (P<0.05). The survival rate of the model group was lower than that of the control group on the 20th and 40th day, and the

* 基金项目：广东省医学科学技术研究基金项目（B2020048）

作者简介：杨莉（1980-），女，本科，主治医师，研究方向：内分泌方向，电话：13360568403，E-mail：yangli_20210220@163.com

△ 通讯作者：李伟（1979-），男，硕士研究生，主治医师，研究方向：内分泌方向，电话：13416117900，E-mail：yangli_20210220@163.com

（收稿日期：2021-02-06 接受日期：2021-02-28）

survival rate of the SGLT2 inhibitor group was higher than that of the model group. (P<0.05). Compared with the control group, IL-6 and TNF-α levels, RVSP and mPAP levels, mRNA expression of p53, p21 and p16, protein expression of VCAM-1, SGLT1, SGLT2, and LVESD, LVEDD, and LVESV were significantly increased in the model group compared with the control group, while IL-10 content, PAAT level, eNOS protein expression and LVEF were significantly reduced (P<0.05). Compared with the control group, the changes of the above indicators in the SGLT2 inhibitor group were all opposite to the above, and the difference was statistically significant (P<0.05). **Conclusion:** The selective SGLT2 inhibitor Enpagliflozin improved the systolic blood pressure, heart remodeling and endothelial dysfunction in mice with heart failure and diabetes. Promote the protective effect of the heart, while improving the weight and volume of the left ventricle and the thickness of the posterior wall.

Key words: Sugar-sodium cotransporter 2 inhibitor; Empagliflozin; Heart failure; Diabetes

Chinese Library Classification(CLC): R-33; R587.2; R541.61 Document code: A

Article ID:1673-6273(2021)16-3032-06

前言

代谢综合症一组复杂的代谢紊乱症候群,可增加患 2 型糖尿病(Type 2 diabetes,T2D)和心血管疾病的风险[1]。T2D 中高血糖在血管树上的直接和间接影响可导致大血管并发症和微血管并发症的发生 [2]。据统计，成人中超过 90%的病例属于 T2DM[3]。尽管 T2DM 的最典型的后果是慢性高血糖状态,但心血管并发症是造成该疾病的大部分死亡率的原因,另有研究显示:心力衰竭是 T2DM 患者中第二常见的初始心血管表现[4,5]。钠葡萄糖共转运蛋白 2 (Sodium glucose cotransporter 2, SGLT2)抑制剂是一类新型的降血糖药,已被证明可为 2 型糖尿病患者提供具有临床意义的心脏保护作用[6]。恩格列净是第一种 SGLT2 抑制剂，可减少 2 型糖尿病和已确定的冠心病患者的心衰和主要不良心血管事件住院率[7]。分析表明恩格列净还可以延缓肾脏疾病的进展,并改善临床相关的肾脏结局[8]。恩格列净是用于治疗 T2D 的新型抗糖尿病药，可选择性抑制 SGLT2,以防止葡萄糖在肾近端小管中重新吸收。实验研究表明,恩格列净改善了链脲佐菌素诱导的糖尿病合并心力衰竭心力衰竭大鼠模型的血流动力学,左心室重量减少,心肌细胞大小和心脏减少,也支持了这一概念[9]。患有代谢综合征的遗传性糖尿病前期大鼠的间质纤维化和巨噬细胞浸润[10]。恩格列净还可减少左心室(Left ventricle,LV)质量和左室收缩期扩张,降低糖毒从而预防内皮功能障碍的发展,并减少氧化应激,心脏纤维化并在 ZDF 大鼠和小鼠中表现出抗炎作用[11,12]。因此,本研究的目的是研究 SGLT2 抑制剂对心力衰竭合并糖尿病小鼠治疗效果及对左心室重构影响的实验研究。

1 材料和方法

1.1 实验小鼠

实验中使用四周大的雄性 C57BL / 6J 小鼠,饲养期间置于环境可控制的房间(恒定温度为 22℃)中,光照 / 黑暗周期为 12 h(在 6:00 时开启,在 18:00 时关闭),小鼠可自由获取标准食品和饮用水。期间没有出现小鼠不适情况。

1.2 心力衰竭合并糖尿病小鼠模型及治疗

在 4 周龄时,小鼠随机接受高脂饮食或保持正常脂肪饮食的总持续时间为 10 周。HFD(目录号 13-092)为 21.7 MJ / kg:60 %来自脂肪的卡路里,20 %来自蛋白质的卡路里和 20 %来自碳水化合物的卡路里;ND 为 14 MJ / kg:来自卡路里的热量的 12 %来自脂肪,23 %来自蛋白质和 65 %来自碳水化合物(Specialty Feeds,Glen Forrest,澳大利亚)。SGLT2 抑制剂组小鼠通过灌胃法接受恩格列净(每天 10 mg / kg)。其他两组小鼠注射等体积的盐水。在饮食方案的第 2 周,TAC 被用来诱导心力衰竭。用氯胺酮和甲苯噻嗪(80/8 mg / kg)的混合物麻醉小鼠,将 26 号钝针放在横断主动脉上以控制结扎程度。假手术小鼠也包括在内,除主动脉缩窄外,其他步骤均相同。在整个研究过程中监测体重和空腹血糖。完成时(饮食 10 周 /TAC 后 8周),用氯胺酮和甲苯噻嗪(80/8 mg / kg)的混合物麻醉小鼠。模型建立及治疗后的 50 天,记录各组小鼠的死亡情况,比较生存率。

1.3 实验分组

将实验小鼠分为三组,分别为:对照组(正常脂肪饮食);模型组(高脂饮食第 2 周,TAC 诱导心力衰竭);SGLT2 抑制剂组(高脂饮食 + 恩格列净灌胃第 2 周,同时 TAC 诱导心力衰竭),各 20 只,共治疗 6 周后将小鼠麻醉后断颈法处死。

1.4 医学伦理学问题

向独立审查委员会提交并获得其批准后,所有程序均按照国家卫生与医学研究委员会的指导进行。

1.5 超声心动图和血流动力学评估

在第 21 d 使用与 50 MHz 传感器耦合的 Vevo 2100 系统对大鼠进行麻醉(5 %的异戊烷诱导和 2e 3 %的异戊烷维持)进行超声心动图评估。借助 VisualSonics 的心血管套件测量肺动脉加速时间(PAAT)。一式三份测量每只大鼠的心脏参数。在超声心动图检查结束时,如前所述,将 Millar 导管插入右心室,以记录压力 - 容积环,以评估右心室收缩压(RVSP)和平均肺动脉压(mPAP)。

1.6 蛋白质印迹分析

主动脉弓的内部和外部在提取缓冲液中均质和蛋白酶抑制剂混合物。在 8 %或 12 %SDS 聚丙烯酰胺凝胶上分离总蛋白(15 μg),电泳转移到硝酸纤维素膜上。在室温下用 5 %牛血清白蛋白在含有 0.1 % Tween 20 的 Tris-bued 盐水(TBS)中封闭 1 h 后,将膜与抗兔多克隆抗 eNOS 的一抗孵育(1:1000),兔单克隆抗 VCAM-1(1:10000),兔多克隆抗 SGLT1 (1:1000),兔多克隆抗 SGLT2(1:1000)或小鼠单克隆抗β- 微管蛋白(1:20000),4℃下过夜。洗涤后,将膜与二抗(过氧化物酶标记的抗兔或抗小鼠免疫球蛋白 G,1:10000),室温下孵育 1 h,增强化学发光法(ECL,Amersham)显色并观察。

1.7 心功能指标

通过面罩给予大鼠异氟烷麻醉，用脱毛膏小心除去大鼠左侧胸部鼠毛，将其仰卧位固定于检测台上，使用高分辨率小动物超声系统进行超声心动图检查，探头频率为 12 MHz。分别测量射血分数、左室短轴缩短率、左室舒张末期内径、左室收缩末期内径左室舒张末期容积、左室收缩末期容积。

1.8 炎性因子含量的测定

建模后第 3 d，立即处死每组大鼠，并分离出血半球周围的组织。使用肿瘤坏死因子 -α（TNF-α），白介素 -6（IL-6）和 IL-10 的酶联免疫吸附测定（ELISA）试剂盒（武汉博斯特生物技术有限公司）测量脑组织中的炎性因子，过程严格按照说明进行操作。

1.9 定量聚合酶链反应（qPCR）

使用 Trizol 试剂（美国 Invitrogen 公司）从小鼠组织中提取总 RNA，反转录为 cDNA。为了量化，使用引物脚本试剂盒（中国 Takara）检测 p53，p21 和 p16 的水平，SYBR green 进行 qRT-PCR。U6 和β- 肌动蛋白分别用作 miRNA 或 mRNA 的内部对照。相对表达式使用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 方法计算。

1.10 统计分析

使用 GraphPad Prism 7.0 进行数据分析和检验，结果均采用（均值±标准差）进行表示，采用单因素方差分析和 t 检验对组间差异进行比较，P <0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 恩格列净延长模型大鼠的存活期

10 d 内模型组较对照组和 SGLT2 抑制剂组生存率降低（P<0.05），第 20 d、40 d 时模型组较对照组大鼠生存率降低（P<0.05），SGLT2 抑制剂组较模型组的生存率升高（P<0.05），见图 1 和表 1。

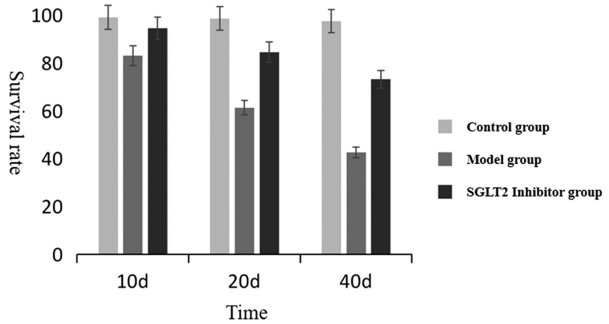

图 1 大鼠不同时期的存活比较

Fig.1 Comparison of Survival in Rat at Different Periods

表 1 大鼠不同时期的存活比较

Table 1 Comparison of Survival in Rat at Different Periods

Groups	10(d)	20(d)	40(d)
Control group	99.16±5.17	98.67±3.41	97.54±4.12
Model group	83.14±9.67	61.39±12.41	42.67±8.55
SGLT2 Inhibitor group	94.57±8.66	84.59±9.55	73.19±9.13
F	9.837	11.774	13.528
P	0.045	0.032	0.017

2.2 恩格列净调节炎症反应

模型组较对照组 IL-6 和 TNF-α 含量升高，IL-10 含量显著降低（P<0.05），SGLT2 抑制剂组较模型组 IL-6 和 TNF-α 含量降低，IL-10 含量显著升高（P<0.05），见表 2。

表 2 酶联免疫吸附实验

Table 2 Enzyme-linked immunosorbent assay

Groups	IL-6(ng/mg)	IL-10(ng/mg)	TNF-α(ng/mg)
Control group	76.14±6.03	125.24±13.44	405.17±51.82
Model group	145.33±15.29	67.15±7.19	586.33±72.37
SGLT2 Inhibitor group	105.47±9.88	98.214±10.22	445.49±48.22
F	10.574	11.594	13.422
P	0.031	0.015	0.027

2.3 超声心动图和血流动力学评估

模型组较对照组 RVSP、mPAP 显著升高，PAAT 显著降低（P<0.05），SGLT2 抑制剂组较模型组 RVSP、mPAP 降低，PAAT 显著升高（P<0.05），见表 3。

2.4 RT-PCR 实时分析 p53，p21 和 p16 的 mRNA 表达水平

模型组较对照组 p53、p21 和 p16 的 mRNA 表达升高（P<0.05），SGLT2 抑制剂组较模型组 p53、p21 和 p16 的 mRNA 表达降低（P<0.05），见图 2，表 4。

2.5 蛋白印迹分析 VCAM-1、SGLT1、SGLT2 和 eNOS 的蛋白表达

模型组较对照组 VCAM-1，SGLT1、SGLT2 的蛋白表达显著升高，eNOS 蛋白表达显著降低（P<0.05），SGLT2 抑制剂组较模型组 VCAM-1，SGLT1、SGLT2 的蛋白表达显著降低，eNOS 蛋白表达显著升高（P<0.05），见表 5。

表 3 超声心动图和血流动力检测

Table 3 Echocardiography and hemodynamic tests

Groups	RVSP(mmHg)	mPAP(mmHg)	PAAT(ms)
Control group	36.47±5.18	12.35±2.07	31.26±5.71
Model group	72.18±8.44	27.41±5.02	22.19±3.26
SGLT2 Inhibitor group	54.05±6.66	19.44±3.51	27.15±3.87
F	11.266	13.578	9.117
P	0.026	0.011	0.024

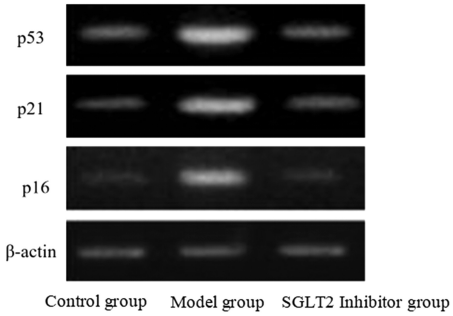

图 2 p53,p21 和 p16 的 PCR 分析

Fig.2 PCR analysis of p53,p21 and p16

2.6 大鼠心功能指标比较

模型组较对照组 LVEF 显著降低,LVESD、LVEDD、LVESV 显著升高(P<0.05),SGLT2 抑制剂组较模型组 LVEF显著升高,LVESD、LVEDD、LVESV 显著降低(P<0.05),见表 6。

3 讨论

研究显示:SGLT-2 抑制剂可防止心衰的发展,其通常作用于近端肾小管以限制葡萄糖和钠的重吸收,从而增加尿液的排泄率[13,14]。另外,该药物具有降血糖作用,但与胰岛素无关,主要取决于肾功能和血浆葡萄糖水平,其降糖作用的持久性优于磺酰脲类药物,并且在糖化血红蛋白(A1c)>8.0 %的个体中,它们

表 4 p53,p21 和 p16 的 mRNA 表达水平

Table 4 mRNA expression levels of p53,p21 and p16

Groups	p53	p21	p16
Control group	1.06±0.11	0.98±0.08	1.02±0.09
Model group	1.87±0.23	1.88±0.14	1.76±0.15
SGLT2 Inhibitor group	1.15±0.13	1.23±0.11	1.18±0.11
F	12.039	11.887	9.052
P	0.026	0.011	0.027

表 5 VCAM-1、SGLT1、SGLT2 和 eNOS 的蛋白表达

Table 5 VCAM-1, SGLT1, SGLT2 and eNOS protein expression

Groups	VCAM-1	SGLT1	SGLT2	eNOS
Control group	1.16±0.09	0.96±0.05	1.02±0.08	1.88±0.14
Model group	1.85±0.18	1.74±0.12	1.97±0.15	1.05±0.08
SGLT2 Inhibitor group	1.22±0.12	1.05±0.09	1.14±0.11	1.74±0.12
F	10.668	12.871	13.172	9.527
P	0.026	0.014	0.005	0.019

表 6 大鼠心功能指标比较

Table 6 Comparison of Heart Function Indexes in Rat

Groups	LVEF	LVESD(mm)	LVEDD(mm)	LVESV(μL)
Control group	87.26±5.17	2.67±0.53	5.37±1.24	28.37±5.18
Model group	64.28±6.08	5.21±1.14	7.31±1.54	125.72±24.19
SGLT2 Inhibitor group	77.18±5.27	3.68±1.01	6.08±1.14	54.16±7.28
F	11.082	9.328	10.435	9.527
P	0.025	0.017	0.021	0.019

似乎比 DPP-4 抑制剂更有效[15,16]。此外与 SGLT-2 抑制相关的糖尿会导致一系列代谢变化，这些代谢改变被认为可以减少炎症，纤维化和动脉粥样硬化，所有这些均具有潜在的心脏保护作用[17,18]。此外 SGLT-2 的抑制作用会阻止钠的重吸收，从而促进钠的排泄并增加尿液的产生，这可能是其降压作用的原因[19]。因此，基于它们对心血管和肾脏的不同作用，无论是否存在心血管疾病，SGLT-2 抑制剂均可用于预防或治疗心力衰竭[20-22]。

恩格列净对小鼠心脏的保护作用涉及使心脏重量正常化，同时改善左心室体积，并改善后壁厚度。恩格列净对肠系膜动脉内皮功能的保护作用涉及正常化 NO 介导的内皮依赖性舒张反应，并通过靶向环氧合酶途径预防内皮依赖性对乙酰胆碱的收缩反应[23,24]。本研究结果表明：在糖尿病合并心力衰竭的小鼠模型中，选择性 SGLT2 抑制剂恩格列净改善了收缩压，减轻了心脏重塑和内皮功能障碍。在 SGLT2 抑制剂组中恩格列净发挥了保护作用，如衰老标记（p53，p21，p16）的 mRNA 表达与对照组相比趋于正常水平。与蒲阅丽[25]研究类似，该学者研究恩格列净对 db/db 小鼠肾脏损伤的保护作用及其潜在作用机制，选择 db/db 小鼠随机分为糖尿病肾病组(db/db 组)和恩格列净治疗组 (Empa 组，恩格列净 10 $mg \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$ 灌胃)，C57BL/6J 小鼠作为正常对照组，干预 3 个月，检测血清生化，炎症因子等指标，病理染色观察肾脏病理学改变，结果显示与 db/db 组相比，Empa 组空腹血糖，HbA1C，血脂，血清 IL-1β，IL-18 明显降低，病理染色显示 Empa 组肾小球固缩，肾间质纤维化明显改善。因此，高度选择性的 SGLT2 抑制剂能够靶向模型小鼠代谢综合征的几个主要成分，从而改善心血管系统的功能。

本研究还发现：SGLT2 抑制剂降低了已建立心力衰竭的 T2D 小鼠的心血管死亡或因心力衰竭死亡风险。另外，实验模型中其特征在于明显的心脏重塑，以正常的心输出量和射血分数表明左心和右心的心脏功能得以保持；另外还观察到恩格列净减少了患有代谢综合征的遗传性糖尿病大鼠的左心室重量，心肌细胞大小，心脏间质纤维化和巨噬细胞浸润，改善了心功能和和脂质代谢功能，线粒体扩张和心肌纤维化等。与吴易航[26]等学者的研究类似，该学者探究了 SGLT2i 恩格列净对 2 型糖尿病患者心脏保护作用的研究进展，经过对以往的研究总结分析，结果显示 SGLT2i 恩格列净对 2 型糖尿病患者的心脏功能有一定的保护作用。主要是 SGLT2i 恩格列净通过抑制肾小管对葡萄糖的重吸收，使过量的葡萄糖从尿液中排出，从而发挥降糖、降血脂、心血管事件风险等作用。

另外，与外部主动脉弓曲度相比，内部观察到了衰老标志物 p53，p21 和 p16 的水平升高，这是早期动脉粥样硬化的潜在部位，其特征是流动紊乱和低切应力。此外，过早衰老与动脉粥样硬化血栓形成前信号的出现有关，如 eNOS 表达水平降低和组织因子水平升高，凝血级联反应的主要激活因子以及参与单核细胞募集的 VCAM-1[27,28]。目前的研究发现表明，恩格列净治疗能够使内主动脉弓曲率中衰老标记，eNOS，组织因子，VCAM-1 和 SGLT1 和 2 的表达水平趋于正常化，从而达到与外主动脉弓曲率中相似的水平。受到高水平的剪切应力的保护。因此，这些观察结果表明，恩格列净可能通过使 SGLT2 介导的衰老和动脉粥样硬化血栓形成反应减弱而可能有助于保护动脉粥样硬化的发生，目前还没有研究 SGLT2i 对糖尿病合并心力衰竭患者衰老标志物 p53，p21 和 p16、eNOS，组织因子，VCAM-1 和 SGLT1 和 2 的研究。本研究创新性的应用糖尿病合并心力衰竭的小鼠实验模型，得出了选择性 SGLT2 抑制剂恩格列净改善了衰老标志物 p53，p21 和 p16、eNOS，组织因子，VCAM-1 和 SGLT1 和 2 的水平，为后续研究机制提供了思路。总而言之，这些发现表明 SGLT2 抑制剂可能通过葡萄糖非依赖性机制作用于心血管系统。除了控制血糖外，还提出了一些潜在的机制，例如内脏脂肪的参与，体重，高胰岛素血症，血压，动脉紧张度，脂质和白蛋白尿。与 LeePC[29]的研究类似，该学者研究发现 SGLT2i 可抑制肥胖，使体重下降 2~3 kg。学者还发现 SGLT2i 早期减重的主要机制为促进渗透性利尿而导致容量下降[30]。

综上所述，在糖尿病合并心力衰竭的小鼠实验模型中，选择性 SGLT2 抑制剂恩格列净改善了收缩压、心脏重塑和内皮功能障碍，同时改善左心室重量和体积及后壁厚度，综合发挥对心脏的保护作用。

参 考 文 献(References)

[1] 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

[2] Avgerinos I, Liakos A, Tsapas A, et al. Cardiovascular Risk Reduction in Type 2 Diabetes: Therapeutic Potential of Dapagliflozin [J]. Diabetes Metab Syndr Obes, 2019, 12: 2549-2557

[3] 包美珍.儿童 2 型糖尿病的诊断[J].国外医学(内分泌学分册),2001, 21(6): 281-283

[4] 李晶晶, 孙立娟. 胰高血糖素样肽 -1 受体激动剂对 2 型糖尿病合并冠心病患者心功能的影响[J]. 中国实验诊断学, 2020, 24(3): 74-75

[5] 田亮.立普妥与托妥联合缬沙坦治疗糖尿病并发心力衰竭的临床疗效对比[J].川北医学院学报, 2018, 33(5): 737-740

[6] 涂威, 陈静, 李亚玲, 等. 钠 - 葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂导致正常血糖酮症酸中毒 2 例报道 [J]. 华中科技大学学报 (医学版), 2018, 47(4): 496-498

[7] André J Scheen, 邓晓春.SGLT-2 抑制剂恩格列净可减少心血管高危 2 型糖尿病患者的肾脏终点事件，并抑制肾小球滤过率逐渐降低的进展[J].英国医学杂志(中文版), 2017, 20(9): 528-529

[8] Giugliano D, Meier JJ, Esposito K. Heart failure and type 2 diabetes: From cardiovascular outcome trials, with hope [J]. Diabetes Obes Metab, 2019, 21(5): 1081-1087

[9] Singh AK, Singh R. Heart failure hospitalization with SGLT-2 inhibitors: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled and observational studies [J]. Expert Rev Clin Pharmacol, 2019, 12(4): 299-308

[10] Vaduganathan M, Claggett BL, Solomon SD. How Do SGLT-2 Inhibitors Work to Prevent Heart Failure[J]. JACC Heart Fail, 2020, 8 (1): 67-69

[11] Sano M. Inter-organ Communication Pathway Manifested by Non-physiological Stress to the Kidney in Type II Diabetic Patients -Why Are Diabetic Patients Prone to Develop Heart Failure[J]. Intern Med, 2020, 59(1): 1-5

[12] 邵清森. SGLT-2 抑制剂恩格列净对 2 型糖尿病大鼠心室重构及线

粒体功能的干预研究[D]. 天津医科大学, 2019

[13] Birkenfeld AL, Jordan J, Dworak M, et al. Myocardial metabolism in heart failure: Purinergic signalling and other metabolic concepts[J]. Pharmacol Ther, 2019, 194: 132-144

[14] Patel DK, Strong J. The Pleiotropic Effects of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors: Beyond the Glycemic Benefit[J]. Diabetes Ther, 2019, 10(5): 1771-1792

[15] Verma S, Sharma A, Kanumilli N, et al. Predictors of heart failure development in type 2 diabetes: a practical approach [J]. Curr Opin Cardiol, 2019, 34(5): 578-583

[16] Handelsman Y. Rationale for the Early Use of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors in Patients with Type 2 Diabetes [J]. Adv Ther, 2019, 36(10): 2567-2586

[17] Sharma A, Ezekowitz JA. Role of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibition in the Treatment of Adults With Heart?Failure [J]. Can J Diabetes, 2020, 44(1): 103-110

[18] Scheen André J. SGLT-2 抑制剂恩格列净可减少心血管高危 2 型糖尿病患者的肾脏终点事件, 并抑制肾小球滤过率逐渐降低的进展[J]. 英国医学杂志中文版, 2017, 20(9): 528-529

[19] Santos-Ferreira D, Gonçalves-Teixeira P, Fontes-Carvalho R. SGLT-2 Inhibitors in Heart Failure and Type-2 Diabetes: Hitting Two Birds with One Stone[J]. Cardiology, 2020, 145(5): 311-320

[20] Alicic RZ, Neumiller JJ, Johnson EJ, et al. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition and Diabetic Kidney Disease[J].Diabetes, 2019, 68(2): 248-257

[21] Raz I , Cahn A . Heart failure: SGLT2 inhibitors and heart failure -- clinical implications[J]. Nat Rev Cardiol, 2016, 13(4): 185-156

[22] Vaduganathan M, Butler J. SGLT-2 inhibitors in heart failure: a new therapeutic avenue[J]. Nature Medicine, 2019, 25(11): 1-2

[23] Imprialos K, Stavropoulos K, Papademetriou V. Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors, Reverse J-Curve Pattern, and Mortality in Heart Failure[J]. Heart Fail Clin, 2019, 15(4): 519-530

[24] Wang Y, Cheng C, Wang L, et al. Correction to: Anatomical variations in the origins of the celiac axis and the superior mesenteric artery: MDCT angiographic findings and their probable embryological mechanisms [J]. European Radiology, 2019, 29(12): e1007

[25] 蒲阅丽, 刘淬平, 徐勇,等. 恩格列净通过抑制细胞焦亡改善糖尿病小鼠肾脏损伤[J].中华内分泌代谢杂志, 2021, 37(2): 149-155

[26] 吴易航, 张宇辉, 张健. SGLT2i 恩格列净对 2 型糖尿病患者心脏保护作用的研究进展 [J]. 心血管病学进展, 2020, 41, 225(8): 5-7+47

[27] Seung-No, Hong, Yu-Lian, et al. Probable Roles of Coagulation Cascade and Fibrinolysis System in the Development of Allergic Rhinitis [J]. American journal of rhinology & allergy, 2019, 33(2): 137-144

[28] Williams DM, Evans M. Are SGLT-2 Inhibitors the Future of Heart Failure Treatment. The EMPEROR-Preserved and EMPEROR-Reduced Trials[J]. Diabetes Ther, 2020, 11(9): 1925-1934

[29] 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

[30] 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

(上接第 3010 页)

[22] Huo X Y, Zhang X Y, Yuan F, et al. HOXB7 promotes proliferation and metastasis of glioma by regulating the Wnt/beta-catenin pathway [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019, 23(6): 2476-2485

[23] Hong X, Zhang Z, Pan L, et al. MicroRNA-301b promotes the proliferation and invasion of glioma cells through enhancing activation of Wnt/beta-catenin signaling via targeting Glypican-5[J]. Eur J Pharmacol, 2019, 854: 39-47

[24] 王珑, 贾朋丽, 田旭升, 等. 基于 Wnt/β-catenin 信号转导通路的电针抗抑郁中枢效应机制研究 [J]. 现代生物医学进展, 2019,19(06): 1011-1015

[25] 赵轶男, 袁志, 毕龙, 等. LncRNA MEG3 通过抑制 Wnt/β-catenin 信号通路对骨关节炎软骨细胞增殖和凋亡的影响[J]. 现代生物医学进展, 2019, 19(24): 4617-4623

[26] Zhang J F, Zhang J S, Zhao Z H, et al. MicroRNA-770 affects proliferation and cell cycle transition by directly targeting CDK8 in glioma[J]. Cancer Cell Int, 2018, 18: 195

[27] Wang J, Zou Y, Wu X, et al. DACH1 inhibits glioma invasion and tumor growth via the Wnt/catenin pathway [J]. Onco Targets Ther, 2018, 11: 5853-5863

[28] Qi Z, Shi W, Zhao Y, et al. Zinc accumulation in mitochondria promotes ischemia-induced BBB disruption through Drp1-dependent mitochondria fission[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2019, 377: 114601

[29] SOKOLOVA I M, SOKOLOV E P, HAIDER F. Mitochondrial Mechanisms Underlying Tolerance to Fluctuating Oxygen Conditions: Lessons from Hypoxia-Tolerant Organisms [J]. Integr Comp Biol, 2019, 59(4): 938-952

[30] SHIMAUCHI T, NISHIMURA A, ISHIKAWA T, et al. Eco-pharma of approved drug focused on mitochondria fission [J]. Nihon Yakurigaku Zasshi, 2017, 149(6): 269-273