DOI: 10.12289/j.issn.1008-0392.23034

·综　　述·

SGLT2 抑制剂在冠心病中的作用机制的研究进展

林　浩[1,2], 袁得强[1,2], 陈　飞[1,2], 刘学波[1,2]
(1. 同济大学医学院,上海　200092; 2. 同济大学附属同济医院心血管内科,上海　200065)

【摘要】钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂(sodium-dependent glucose transporters 2 inhibitors, SGLT2i)被广泛应用于降糖治疗,并且已被推荐为Ⅰ类药物治疗心力衰竭。然而,SGLT2i 在冠心病中的作用和机制尚无准确定论。本文概述了 SGLT2i 在冠心病中的药理作用和相关机制,特别是其改善血管内皮功能的作用;同时讨论了相关研究的局限性和未来的研究方向。该综述对 SGLT2i 在冠心病中的研究提供了新的思路和参考,对于临床应用和科研方向具有重要意义。

【关键词】SGLT2 抑制剂; 冠状动脉粥样硬化性心脏病; 内皮功能
【中图分类号】R543 【文献标志码】A 【文章编号】1008-0392(2023)06-0925-08

Research progress on pharmacological effects and relevant mechanism of SGLT2 inhibitors in coronary heart disease

LIN Hao[1,2], *YUAN Deqiang*[1,2], *CHEN Fei*[1,2], *LIU Xuebo*[1,2]
(1. School of Medicine, Tongji University, Shanghai 200092, China; 2. Department of Cardiology, Tongji Hospital, School of Medicine, Tongji University, Shanghai 200065, China)

【**Abstract**】Sodium-dependent glucose transporter 2 inhibitors (SGLT2i) have been widely used for glucose-lowering therapy andalso recommended as a class Ⅰ medication for treating heart failure. However, the exact effects and mechanisms of SGLT2i in coronary heart disease (CHD) are still not fully understood. This review summarizes the pharmacological effects and relevant mechanisms of SGLT2i in CHD, particularly for improving vascular endothelial function; and also discusses limitations of related studies and future research directions.

【**Key words**】SGLT2 inhibitors; coronary atherosclerosis heart disease; endothelial function

冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)是最常见的心血管疾病之一,其病因复杂,病理生理机制多样。近年来,冠心病的发病率不断上升,特别是在患有糖尿病的人群中,心血管疾病的风险更高[1]。钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂(Sodium-dependent glucose transporters 2 inhibitor, SGLT2i)是一类新型降糖药物。最近的临床研究表明,其具有心血管保护作用[2]。然而,目前仍不清楚 SGLT2i 是否具有直接的心血管保护作用,以及心血管获益是否仅归因于其降糖特性。此外,关于最佳患者群体和剂量策略的问题仍然存在。

SGLT2i 通过改善内皮功能、减轻心肌细胞缺氧等多种机制,可能对冠心病具有一定的保护作用。因此,对于 SGLT2i 在冠心病中的药理作用和相关机制的研究具有重要的临床应用价值和研究意义。本文旨在从多个角度阐述 SGLT2i 在冠心病中的药理作用和相关机制(图 1),并参考相关文献进行横向对比和分析,推动其在临床实践中的应用和研究。

收稿日期: 2023-02-04
基金项目: 国家自然科学基金(82170346);上海市科学技术委员会优秀学术带头人项目(19XD1403300);上海市科学技术委员会科研计划项目(22Y11909800);上海卫生健康委员会医学领军人才计划项目(2019LJ10)
作者简介: 林　浩(1996—),男,博士研究生. E-mail: 2010653@tongji.edu.cn
通信作者: 刘学波. E-mail: lxb70@hotmail.com

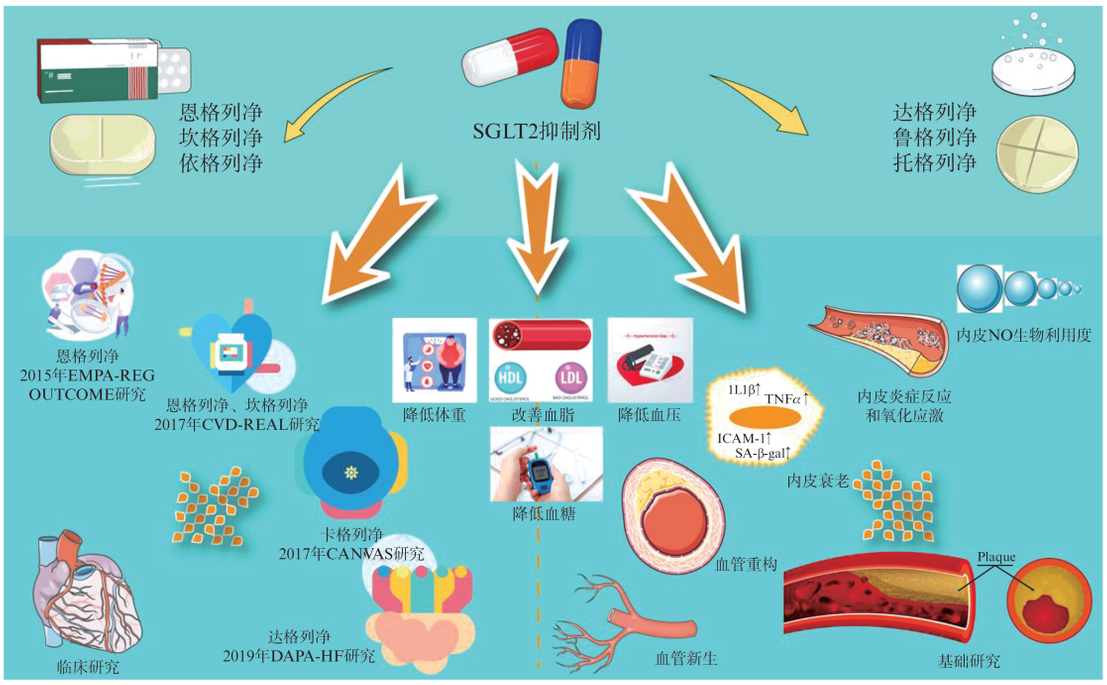

图 1　SGLT2i 在冠心病中的药理作用和相关机制

Fig. 1　Pharmacologic effects of SGLT2i in coronary heart disease and related mechanisms

1　SGLT2i 在冠心病中的临床研究进展

SGLT2i 已被广泛应用于糖尿病患者的治疗中，而其在非糖尿病患者中的应用也受到了广泛关注。

1.1　SGLT2i 在冠心病的临床研究

在近年来的多项临床研究中，SGLT2i 已被证明可以显著降低冠心病患者的心血管事件风险和总死亡率。EMPA-REG OUTCOME 试验是首个证明 SGLT2i 可以降低冠心病患者心血管事件风险的研究[2]。类似的结果在 CVD-REAL 研究中得到了验证[3]。

总的来说，SGLT2i 已成为治疗冠心病的重要药物之一。其通过多种药理作用来延缓冠心病的进展，包括降低血压和血脂。例如，CANVAS 研究表明使用 SGLT2i 的患者，其舒张压和收缩压分别降低了 2.4 mmHg 和 1.0 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa)，同时还可以降低 LDL-C 和三酰甘油的水平[4]。另外，一项研究表明，SGLT2i 可以改善 2 型糖尿病患者的内皮功能，这也可以解释为什么 SGLT2i 可以降低心血管事件的发生率[5]。同时，SGLT2i 还具有改善心肌功能的作用。一项对心衰患者进行的前瞻性研究发现，在接受 SGLT2i 干预的组别中，心功能得到显著改善，包括左室舒张末期容积减少、心肌收缩末期压力下降等[6]。SGLT2i 的临床研究结果显示了其在治疗冠心病和心力衰竭方面的潜力，但仍需要进一步的研究来验证其安全性和长期效果。

1.2　与其他药物联合运用

我国的一项专家共识指出，SGLT2i 与其他降糖药物联合使用可进一步降低心血管事件风险，并减少心血管危险因素[7]。一项研究发现 SGLT2i 与二甲双胍联合使用可通过多种途径协同降低血糖，减轻体重，改善胰岛素抵抗和降低胰岛素分泌等，进一步降低心血管事件的风险[8-9]。国内的一项临床研究也表明常规治疗联合达格列净可显著改善Ⅱ型心肾综合征患者的心肾功能及短期预后[10]。此外，SGLT2i 和 GLP-1 受体激动剂联合使用也有望在心血管保护方面发挥协同作用。

1.3　副作用和安全性

尽管 SGLT2i 在冠心病治疗中的潜力已经得到了越来越多的认可，但目前尚需要更多的临床试验来证实其疗效和安全性。与其他药物相比，SGLT2i 的常见不良反应较轻，主要为泌尿道感染、病毒感染、外阴瘙痒和酮症酸中毒等，大多数患者可耐受[11]。但是，由于其通过尿液排泄糖分，患者可能会出现多尿、脱水等情况，因此需要加强水分和电解质的补充，特别是对于肾功能不全的患者，需要进行特殊的评估和调整剂量。医生需要在开展治疗之前仔细评估患者的病史、生理状况和用药情况，选择最合适的治疗方案。

2　SGLT2i 对冠心病的药理作用

尽管 SGLT2i 在冠心病临床试验中显示出明显的获益，但其具体作用机制仍然有待进一步探究。近年来的研究表明，SGLT2i 可能通过多种途径影响冠心病的进展。一方面通过降低血糖水平和胰岛素抵抗减少炎症和代谢紊乱。另一方面，通过改善肝肾功能来降低心血管疾病的风险。此外，还可以通过减少体重、降低血压、降低尿酸以及改善血脂和内皮功能来延缓冠心病的进展。

肾脏在糖代谢中发挥重要作用，葡萄糖在肾小球滤过后通过近曲小管重吸收。这一过程主要由钠依赖的葡萄糖运载体（sodium-dependent glucose transporters，SGLTs）介导，其中 SGLT2 承担约 80%~90% 重吸收葡萄糖的功能[12]。

SGLT2i 主要通过抑制 SGLT2 介导的肾近曲小管重吸收葡萄糖而不是促进胰岛素释放来起到降糖作用。根皮苷（Phlorizin）是第一种天然的 SGLT2i，但由于其水溶性低，胃肠道吸收不良，使它未开发为降糖药物[13]。为了更具选择性地抑制 SGLT2，达格列净于 2008 年被开发出来，其对 SGLT2 的选择性是 SGLT1 的 1 200 倍[14]。随着坎格列净[15]和恩格列净[16]等药物的相继开发，对 SGLT2 的选择性也越来越高。

3　SGLT2i 在冠心病中的作用机制

3.1　降低血糖

SGLT2i 通过抑制肾小管上 SGLT2 的活性，阻断肾小管对葡萄糖的重吸收，增加体内葡萄糖的排泄，从而降低血糖水平。此外，其还可增加肝葡萄糖酶的活性，促进葡萄糖在肝脏内的利用，进一步降低了血糖水平，从而防止高血糖对器官和组织的损害[17]。

3.2　降低体重

SGLT2i 降低血糖水平的同时，还能够促进体内脂肪的代谢，从而导致体重的减轻。此外，由于 SGLT2i 通过尿液排泄葡萄糖（urinary glucose excretion，UGE），导致水分和钠离子的排泄量增加，也进一步促进了体重的减轻[18]。网络 Meta 分析的结果表明，与安慰剂相比，所有纳入研究经 SGLT2i 治疗的患者的体重均下降了约 1.5~2 kg[19-22]，且这些效应是剂量依赖性的[23]。

3.3　降低血压

SGLT2i 可以通过减少肾脏葡萄糖重吸收，增加 UGE，从而导致轻度利尿和钠盐排泄来降低血压[24]。另一方面，通过减轻内皮细胞（endothelial cells，ECs）的炎症反应，增加一氧化氮（nitric oxide，NO）的合成和释放降低血管阻力，进一步降低血压水平[25]。此外，SGLT2i 还可能通过以下机制降低血压：如促进能量消耗和棕色脂肪组织活化、改善动脉硬化和心率变异性、降低水分潴留和体重以及增加红细胞生成和氧输送等[24]。

3.4　降低尿酸

SGLT2i 还可以通过增加尿液中的尿酸排泄量而降低血尿酸水平，血尿酸水平过高会导致痛风、高血压、冠心病等并发症。因此这对于冠心病合并痛风和高尿酸血症的患者具有重要意义[26]。

3.5　改善血脂

一项 Meta 分析表明 SGLT2i 可促进脂肪酸氧化和脂肪酸利用，降低肝脏内三酰甘油的水平[27]。另一方面，其可能通过如下机制降低肝脏内的水平：促进尿液中的 UGE，减少肝脏中的糖原合成和分解；增加血液中的酮体浓度，刺激肝细胞中的 AMPK 活性；激活 PPARα 信号通路，增加脂肪酸氧化和 β 氧化；抑制 SREBP-1c 信号通路，从而减少脂肪酸合成和三酰甘油合成等[27-28]。

3.6　心肌保护作用

SGLT2i 可通过多种机制产生心肌保护作用[12]。首先，SGLT2i 能够改善心肌能量代谢，促进心肌葡萄糖利用，并降低心肌氧化应激反应，进而降低心肌细胞死亡风险。其次，SGLT2i 可以改善心肌纤维化和心肌肥厚，减轻心脏负荷，以改善心肌功能。此外，其还可以通过抑制炎症反应和减少心肌细胞凋亡来产生心肌保护作用。

3.7　肾脏保护作用

除心肌保护作用外，SGLT2i 还可改善肾功能。一方面，SGLT2i 通过降低血糖水平减轻肾脏糖尿病损伤。其次，其还能改善肾小球滤过率和肾小管重吸收功能，从而减轻肾脏负担。此外，SGLT2i 还可以减少肾小球硬化和纤维化，防止肾功能进一步恶化[29]。

3.8　改善内皮功能

血管内皮功能障碍是冠心病的标志之一，尽管内皮功能障碍和冠心病之间的病理联系已经确立，但 SGLT2i 类药物与冠心病进展之间的关系尚需进

一步理论支持和指导。因此,本小节将重点概述SGLT2i与内皮功能之间的联系和影响。血管ECs是血管壁的主要细胞类型,也是维持血管功能的关键。SGLT2i可增加血管ECs的NO生成,降低血管紧张素的表达,改善内皮依赖性舒张反应。此外,SGLT2i还能通过减轻血管ECs的炎症反应以及抗氧化应激、降低ECs凋亡和ECs损伤等方式改善内皮功能。

3.8.1 SGLT2i提高内皮NO生物利用度 一系列基础研究表明SGLT2i对ECs具有明显的直接作用。其中Phlorizin可以部分逆转棕榈酸干预后的人脐静脉内皮细胞(human umbilical vein endothelial cells, HUVECs)的NO合成减少[30]。SGLT2i可以通过干扰活性氧(reactive oxygen species, ROS)对NO的清除来间接提高NO水平[31]。Juni等[32]通过人类心脏微血管ECs(cardiac microvascular endothelial cells, CMECs)和大鼠心室肌细胞共培养实验证明CMECs主要通过释放ECs来源的NO积极影响心脏功能。所以,尽管在不同的刺激因素干预下,SGLT2i也可能通过不同机制提高NO生物利用率改善ECs功能障碍。

3.8.2 SGLT2i在内皮中的抗炎和抗氧化能力 多项研究表明,SGLT2i可通过抗炎和抗氧化应激等发挥内皮保护作用。坎格列净干预HUVECs可抑制单核细胞的黏附以及趋化蛋白表达和分泌,但是恩格列净和达格列净没有观察到类似的作用[33]。坎格列净还能抑制脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导的ECs释放IL-6[34],并减少已糖酶Ⅱ的表达。另一方面,应用达格列净可以减少高血糖介导的ICAM-1的表达,而恩格列净能抑制人单核细胞对ECs的黏附,以及Ang Ⅱ介导的趋化因子配体2和5(CCL2和CCL5)的产生[35-36]。表明SGLT2i能够减少炎症因子的分泌和抗氧化达到保护内皮的作用;但值得一提的是,关于SGLT2i在高糖、高脂以及高同型半胱氨酸等AS危险因素的干预下对ECs的保护作用及具体的机制仍需更多的研究去揭示。

在动物模型的研究方面,Oelze等[37]的研究表明恩格列净喂养糖尿病小鼠模型后有效减少了炎症标志物、氧化应激水平、AGE和RAGE的表达[38]。一项关于恩格列净在西方饮食喂养ApoE$^{-/-}$小鼠治疗的研究发现,SGLT2i的运用减少了高敏C反应蛋白(hsCRP)、TNF-α、IL-6和CCL2的表达水平,且这种减少和主动脉AS斑块面积缩小有关[39]。恩格列净和坎格列净治疗ApoE$^{-/-}$小鼠的研究表明可以通过减少VCAM-1和MCP-1的表达来减少主动脉根部的AS病变面积[40-41]。上述研究提示SGLT2i通过抗炎和抗氧化应激可能是其改善AS的机制之一,但尚需更多研究揭示具体的调控机制和通路以进一步明确SGLT2i在内皮功能障碍以及AS中的作用。

3.8.3 SGLT2i改善内皮衰老 内皮衰老是内皮功能障碍的标志之一,也是其进展的后期阶段。这一阶段的特点包括生长周期停滞、肿瘤抑制基因的激活、炎症、氧化应激、细胞凋亡和NO生成的减少[42]。线粒体功能失调与ECs衰老有关,会对与糖尿病和衰老有关的血管疾病具有潜在影响[43]。近期研究发现,恩格列净通过抑制AMPK介导的线粒体裂变和减少随后的线粒体ROS生成来抑制CMECs的衰老。此外,恩格列净还能提高CMECs的通透性和屏障功能,这与抑制了ICAM-1和VCAM-1的表达和恢复eNOS的活性也有相关性。基于此,研究还观察到恩格列净抑制糖尿病大鼠主动脉AS区域衰老标志物的表达水平[44]。在体外研究中,恩格列净的应用减少了高糖干预的猪冠状动脉ECs中衰老相关的β-半乳糖苷酶(SA-β-gal)活性[45]。然而,需要更多的证据证实SGLT2i对ECs衰老的影响,包括体外研究和更多的动物模型研究。

3.8.4 SGLT2i改善血管重构 动脉内皮功能障碍会导致血管重塑,如血管壁厚度和密度增加[46]。恩格列净可显著降低2型糖尿病患者的内膜中层厚度(IMT)[47],IMT是早期AS的一个可靠标志,与管壁面剪切应力成反比[48]。如前所述,恩格列净可以通过提高血细胞水平和血液粘度增加颈总动脉壁剪切应力,而IMT的减少可能是对恩格列净干预后剪切应力增加的一种适应性现象。Zhou等[49]的研究发现恩格列净可以改善STZ诱导的糖尿病小鼠心肌的微循环灌注,可能通过引起微血管形态的变化实现。

不同SGLT2i的剂量以及作用时间对血管重构的影响、除恩格列净外其他的SGLT2i是否有同样获益仍需更多的研究去揭示。此外,对于非糖尿病的AS的血管获益,SGLT2i的作用仍不清楚。

3.8.5 SGLT2i对血管生成的影响 近年来也有不少研究报告了SGLT2i在相关细胞和动物模型中对血管生成的影响。Ortega等[36]通过给构建腹主动脉瘤模型观察到恩格列净治疗后微血管新生和

VEGF 表达减少表明其抗血管生成作用。但另一项体外细胞研究显示恩格列净对 VEGF 诱导的 HUVEC 增殖没有影响[39]，但可以通过改善 F-肌动蛋白解聚和抑制线粒体裂变促进 ECs 的迁移[49]。

此外，SGLT2i 还可能通过改善 ECs 的黏附分子表达[50]和降低血小板聚集[51-52]等方式发挥血管 ECs 保护作用。

总的来说，SGLT2i 在冠心病中的药理作用广泛，包括改善血糖代谢、降低体重和血压，抗氧化应激、抗炎、保护内皮细胞、改善血脂代谢和减少心肌细胞的坏死以及肾脏保护等多个方面。这些药理作用在一定程度上可以解释 SGLT2i 在冠心病治疗中的获益。

4　未来研究方向

为了进一步揭示 SGLT2i 在冠心病治疗中的作用机制，完善其临床应用价值。在未来的研究工作中，可以从以下方面入手。

4.1　更全面深入理解 SGLT2i 在冠心病中的作用机制

目前已经有研究表明，SGLT2i 可以影响多种信号通路，例如 PI3K-Akt、AMPK 和 GLP-1 等信号通路，进一步研究这些信号通路的变化对 SGLT2i 的冠心病治疗效果的影响将有助于更好地理解其作用机制。其次，关于 SGLT2i 如何通过调节肾脏功能、代谢和免疫反应等方面对冠心病产生益处尚需更多基础研究去探索。最后，运用新的研究方法，例如基因组学、微生物组学和代谢组学等高通量方法揭示具体的作用机制。

4.2　探究 SGLT2i 与其他药物的联合应用

SGLT2i 可以和其他药物联合使用，以达到更好的治疗效果。未来的研究可以重点探究 SGLT2i 和其他降糖药物、降脂药物、降压药物的联合应用，以探索不同药物之间的相互作用。例如，SGLT2i 与 ACEI/ARB、β 受体拮抗剂、钙通道拮抗剂等药物联合应用对心血管疾病的疗效和安全性的影响。

4.3　SGLT2i 在不同人群中的应用

不同冠心病患者有不同的病因和临床表现，因此需要针对不同类型的冠心病患者，分别探索 SGLT2i 的治疗效果和作用机制。例如，探究 SGLT2i 在 1 型糖尿病患者、心血管疾病患者、肾脏疾病患者等不同人群中的疗效和安全性。此外，探究其在不同病程和临床阶段的应用价值，如早期冠心病、心肌梗死后的预防治疗等。长期疗效还需要更多的研究，虽然一些临床试验显示 SGLT2i 治疗能够显著降低冠心病风险和心血管事件，但研究期限大多较短，长期疗效仍需进一步验证。

4.4　SGLT2i 的长期安全性和耐受性

目前的研究结果显示，SGLT2i 的安全性和耐受性较高，但需进一步长期研究。SGLT2i 在冠心病方面的应用还处于起步阶段，仍需研究其不同亚组的疗效差异、长期治疗对糖尿病和非糖尿病患者的影响等。

4.5　当前研究的局限性和亟须解决的问题

因 SGLT2i 的研究时间较短，其在冠心病治疗中的应用情况尚未全面反映。例如，目前的研究大多集中在 2 型糖尿病患者或高危人群中，而对于其他类型的患者，如 1 型糖尿病患者、心血管疾病患者、肾脏疾病患者等，SGLT2i 的疗效和安全性仍需进一步探讨；因此，未来的研究需要在更广泛的人群中进行。另一个问题是研究指标的标准化，不同的研究使用的指标不同，导致了结果的不可比性。因此，建立统一的研究指标标准是非常必要的。只有充分解决这些问题，未来的研究才能更好地推进 SGLT2i 在冠心病治疗领域的应用。

5　结　　语

本文从 SGLT2i 的药理机制、其在冠心病中的应用、临床研究以及未来研究方向等多个方面进行了讨论。SGLT2i 对冠心病治疗有多方面的作用，包括改善心血管功能、减少心血管事件发生率、降低血压等。其作用机制涉及多个方面，包括降低血糖、降低体重、抗氧化应激、抗炎、保护内皮细胞、改善血脂代谢和减少心肌细胞的坏死以及肾脏保护等。已有多项临床研究证实了 SGLT2i 的安全性和有效性，特别是对于 2 型糖尿病患者合并冠心病的治疗效果显著。此外，SGLT2i 与其他降糖药物的联合使用也有望在心血管保护方面发挥协同作用。虽然 SGLT2i 的副作用相对较轻，但仍需要注意患者的水分和电解质平衡，并特别关注肾功能不全的患者。未来的研究需要进一步探讨其作用机制和安全性，以及与其他药物的联合应用等问题。随着研究的深入和技术的进步，相信在未来，SGLT2i 在冠心病的治疗和预防中将发挥更加重要的作用。

【参考文献】

[1] 中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告2021概要[J]. 中国循环杂志,2022,37(6):553-578.

[2] ZINMAN B, WANNER C, LACHIN J M, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes[J]. N Engl J Med, 2015,373(22):2117-2128.

[3] KOSIBOROD M, CAVENDER M A, FU A Z, et al. Lower risk of heart failure and death in patients initiated on sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs: the CVD-REAL study (comparative effectiveness of cardiovascular outcomes in new users of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors)[J]. Circulation, 2017,136(3):249-259.

[4] NEAL B, PERKOVIC V, MAHAFFEY K W, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes[J]. N Engl J Med, 2017,377(7):644-657.

[5] DURANTE W, BEHNAMMANESH G, PEYTON K J. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on vascular cell function and arterial remodeling[J]. Int J Mol Sci, 2021,22(16):8786.

[6] MCMURRAY J J V, SOLOMON S D, INZUCCHI S E, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction[J]. N Engl J Med, 2019,381(21):1995-2008.

[7] 徐春,阎德文. 成人2型糖尿病患者口服降糖药物三联优化方案(二甲双胍+二肽基肽酶4抑制剂+钠-葡萄糖共转运蛋白2抑制剂)中国专家共识[J]. 中国糖尿病杂志,2021,29(8):561-570.

[8] ZHANG Q A, DOU J T, LU J M. Combinational therapy with metformin and sodium-glucose cotransporter inhibitors in management of type 2 diabetes: systematic review and meta-analyses[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2014,105(3):313-321.

[9] DONNAN K, SEGAR L. SGLT2 inhibitors and metformin: dual antihyperglycemic therapy and the risk of metabolic acidosis in type 2 diabetes[J]. Eur J Pharmacol, 2019,846:23-29.

[10] 周乐,曹华明,陆瑾玥,等. 达格列净对Ⅱ型心肾综合征患者心肾功能及短期预后的影响[J]. 同济大学学报(医学版),2023,44(2):246-251.

[11] HALIMI S, VERGÈS B. Adverse effects and safety of SGLT-2 inhibitors[J]. Diabetes Metab, 2014,40(6 Suppl 1):S28-S34.

[12] COWIE M R, FISHER M. SGLT2 inhibitors: mechanisms of cardiovascular benefit beyond glycaemic control[J]. Nat Rev Cardiol, 2020,17(12):761-772.

[13] EHRENKRANZ J R, LEWIS N G, KAHN C R, et al. Phlorizin: a review[J]. Diabetes Metab Res Rev, 2005,21(1):31-38.

[14] MENG W, ELLSWORTH B A, NIRSCHL A A, et al. Discovery of dapagliflozin: a potent, selective renal sodium-dependent glucose cotransporter 2(SGLT2) inhibitor for the treatment of type 2 diabetes[J]. J Med Chem, 2008,51(5):1145-1149.

[15] NOMURA S, SAKAMAKI S, HONGU M, et al. Discovery of canagliflozin, a novel C-glucoside with thiophene ring, as sodium-dependent glucose cotransporter 2 inhibitor for the treatment of type 2 diabetes mellitus[J]. J Med Chem, 2010,53(17):6355-6360.

[16] GREMPLER R, THOMAS L, ECKHARDT M, et al. Empagliflozin, a novel selective sodium glucose cotransporter-2(SGLT-2) inhibitor: characterisation and comparison with other SGLT-2 inhibitors[J]. Diabetes Obes Metab, 2012,14(1):83-90.

[17] 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.

[18] BOLINDER J, LJUNGGREN Ö, KULLBERG J, et al. Effects of dapagliflozin on body weight, total fat mass, and regional adipose tissue distribution in patients with type 2 diabetes mellitus with inadequate glycemic control on metformin[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2012,97(3):1020-1031.

[19] ZACCARDI F, WEBB D R, HTIKE Z Z, et al. Efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus: systematic review and network meta-analysis[J]. Diabetes Obes Metab, 2016,18(8):783-794.

[20] LIU X Y, ZHANG N, CHEN R, et al. Efficacy and safety of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials for 1 to 2years[J]. J Diabetes Complications, 2015,29(8):1295-1303.

[21] MARUTHUR N M, TSENG E, HUTFLESS S, et al. Diabetes medications as monotherapy or metformin-based combination therapy for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis[J]. Ann Intern Med,

2016,164(11)：740-751.

[22] MEARNS E S, SOBIERAJ D M, WHITE C M, et al. Comparative efficacy and safety of antidiabetic drug regimens added to metformin monotherapy in patients with type 2 diabetes：a network meta-analysis[J]. PLoS One, 2015,10(4)：e0125879.

[23] CAI X L, YANG W J, GAO X Y, et al. The association between the dosage of SGLT2 inhibitor and weight reduction in type 2 diabetes patients：a meta-analysis[J]. Obesity, 2018,26(1)：70-80.

[24] MALIHA G, TOWNSEND R R. SGLT2 inhibitors：their potential reduction in blood pressure[J]. J Am Soc Hypertens, 2015,9(1)：48-53.

[25] NI L H, YUAN C, CHEN G P, et al. SGLT2i：beyond the glucose-lowering effect[J]. Cardiovasc Diabetol, 2020,19(1)：98.

[26] CHINO Y, SAMUKAWA Y, SAKAI S, et al. SGLT2 inhibitor lowers serum uric acid through alteration of uric acid transport activity in renal tubule by increased glycosuria[J]. Biopharm Drug Dispos, 2014, 35(7)：391-404.

[27] WONG C, YAOW C Y L, NG C H, et al. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors for non-alcoholic fatty liver disease in asian patients with type 2 diabetes：a meta-analysis[J]. Front Endocrinol, 2020, 11：609135.

[28] KOUFAKIS T, PAPAZAFIROPOULOU A, MAKRILAKIS K, et al. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors versus metformin as the first-line treatment for type 2 diabetes：is it time for a revolution?[J]. Cardiovasc Drugs Ther, 2023,37(2)：315-321.

[29] VAN BOMMEL E J M, MUSKIET M H A, VAN BAAR M J B, et al. The renal hemodynamic effects of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin are caused by post-glomerular vasodilatation rather than pre-glomerular vasoconstriction in metformin-treated patients with type 2 diabetes in the randomized, double-blind RED trial[J]. Kidney Int, 2020,97(1)：202-212.

[30] LI C Y, WANG L X, DONG S S, et al. Phlorizin exerts direct protective effects on palmitic acid(PA)-induced endothelial dysfunction by activating the PI3K/AKT/eNOS signaling pathway and increasing the levels of nitric oxide(NO)[J]. Med Sci Monit Basic Res, 2018,24：1-9.

[31] UTHMAN L, HOMAYR A, JUNI R P, et al. Empagliflozin and dapagliflozin reduce ROS generation and restore NO bioavailability in tumor necrosis factor α-stimulated human coronary arterial endothelial cells[J]. Cell Physiol Biochem, 2019,53(5)：865-886.

[32] JUNI R P, AL-SHAMA R, KUSTER D W D, et al. Empagliflozin restores chronic kidney disease-induced impairment of endothelial regulation of cardiomyocyte relaxation and contraction[J]. Kidney Int, 2021, 99(5)：1088-1101.

[33] MANCINI S J, BOYD D, KATWAN O J, et al. Canagliflozin inhibits interleukin-1β-stimulated cytokine and chemokine secretion in vascular endothelial cells by AMP-activated protein kinase-dependent and-independent mechanisms[J]. Sci Rep, 2018,8(1)：5276.

[34] UTHMAN L, KUSCHMA M, RÖMER G, et al. Novel anti-inflammatory effects of canagliflozin involving hexokinase Ⅱ in lipopolysaccharide-stimulated human coronary artery endothelial cells[J]. Cardiovasc Drugs Ther, 2021,35(6)：1083-1094.

[35] GASPARI T, SPIZZO I, LIU H B, et al. Dapagliflozin attenuates human vascular endothelial cell activation and induces vasorelaxation：a potential mechanism for inhibition of atherogenesis[J]. Diab Vasc Dis Res, 2018,15(1)：64-73.

[36] ORTEGA R, COLLADO A, SELLES F, et al. SGLT-2(sodium-glucose cotransporter 2) inhibition reduces ang Ⅱ(angiotensin Ⅱ)-induced dissecting abdominal aortic aneurysm in ApoE(apolipoprotein E) knockout mice[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2019, 39(8)：1614-1628.

[37] OELZE M, KRÖLLER-SCHÖN S, WELSCHOF P, et al. The sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor empagliflozin improves diabetes-induced vascular dysfunction in the streptozotocin diabetes rat model by interfering with oxidative stress and glucotoxicity[J]. PLoS One, 2014,9(11)：e112394.

[38] KATAKAMI N. Mechanism of development of atherosclerosis and cardiovascular disease in diabetes mellitus[J]. J Atheroscler Thromb, 2018,25(1)：27-39.

[39] HAN J H, OH T J, LEE G, et al. The beneficial effects of empagliflozin, an SGLT2 inhibitor, on atherosclerosis in $ApoE^{-/-}$ mice fed a western diet[J]. Diabetologia, 2017,60(2)：364-376.

[40] DIMITRIADIS G K, NASIRI-ANSARI N, AGROGIANNIS G, et al. Empagliflozin improves primary haemodynamic parameters and attenuates the development of atherosclerosis in high fat diet fed APOE knockout mice[J]. Mol Cell Endocrinol, 2019,494：

110487.

[41] NASIRI-ANSARI N, DIMITRIADIS G K, AGROGIANNIS G, et al. Canagliflozin attenuates the progression of atherosclerosis and inflammation process in APOE knockout mice[J]. Cardiovasc Diabetol, 2018, 17(1): 106.

[42] ERUSALIMSKY J D. Vascular endothelial senescence: from mechanisms to pathophysiology[J]. J Appl Physiol, 2009,106(1): 326-332.

[43] KIM Y M, YOUN S W, SUDHAHAR V, et al. Redox regulation of mitochondrial fission protein Drp1 by protein disulfide isomerase limits endothelial senescence [J]. Cell Rep, 2018,23(12): 3565-3578.

[44] PARK S H, FAROOQ M A, GAERTNER S, et al. Empagliflozin improved systolic blood pressure, endothelial dysfunction and heart remodeling in the metabolic syndrome ZSF_1 rat[J]. Cardiovasc Diabetol, 2020, 19(1): 19.

[45] KHEMAIS-BENKHIAT S, BELCASTRO E, IDRISKHODJA N, et al. Angiotensin Ⅱ-induced redox-sensitive SGLT1 and 2 expression promotes high glucose-induced endothelial cell senescence [J]. J Cell Mol Med, 2020,24(3): 2109-2122.

[46] RAJENDRAN P, RENGARAJAN T, THANGAVEL J, et al. The vascular endothelium and human diseases [J]. Int J Biol Sci, 2013,9(10): 1057-1069.

[47] IRACE C, CASCIARO F, SCAVELLI F B, et al. Empagliflozin influences blood viscosity and wall shear stress in subjects with type 2 diabetes mellitus compared with incretin-based therapy[J]. Cardiovasc Diabetol, 2018,17(1): 52.

[48] TRAN L T T, PARK H J, KIM H D. Is the carotid intima-media thickness really a good surrogate marker of atherosclerosis? [J]. J Atheroscler Thromb, 2012, 19(7): 680-690.

[49] ZHOU H, WANG S Y, ZHU P J, et al. Empagliflozin rescues diabetic myocardial microvascular injury via AMPK-mediated inhibition of mitochondrial fission [J]. Redox Biol, 2018,15: 335-346.

[50] GUO H C, YU X, LIU Y, et al. SGLT2 inhibitor ameliorates endothelial dysfunction associated with the common ALDH2 alcohol flushing variant [J]. Sci Transl Med, 2023,15(680): eabp9952.

[51] KRAAKMAN M J, LEE M K, AL-SHAREA A, et al. Neutrophil-derived S100 calcium-binding proteins A8/A9 promote reticulated thrombocytosis and atherogenesis in diabetes[J]. J Clin Invest, 2017,127(6): 2133-2147.

[52] SPIGONI V, FANTUZZI F, CARUBBI C, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors antagonize lipotoxicity in human myeloid angiogenic cells and ADP-dependent activation in human platelets: potential relevance to prevention of cardiovascular events[J]. Cardiovasc Diabetol, 2020,19(1): 46.