

SGLT2 抑制剂调控线粒体稳态保护心肌细胞的研究进展

Research progress on SGLT2 inhibitors regulating mitochondrial homeostasis to protect cardiomyocytes

龙元昊¹, 邹国良²

(1. 黑龙江中医药大学, 黑龙江 哈尔滨 150040;
2. 黑龙江中医药大学 研究生院, 黑龙江 哈尔滨 150040)

LONG Yuan - hao¹, ZOU Guo - liang²

(1. Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, Harbin 150040, Heilongjiang Province, China; 2. Graduate School of Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, Harbin 150040, Heilongjiang Province, China)

基金项目: 国医大师学术思想传承科研课题基金资助项目(ZHY2023-163)

作者简介: 龙元昊(1999-), 男, 硕士研究生, 从事中西医结合心血管疾病方面的研究

通信作者: 邹国良, 主任医师, 硕士研究生导师
MP: 15945691850
E-mail: zouguoliang198118@163.com

摘要: 钠-葡萄糖协同转运蛋白2(SGLT2)抑制剂作为新型口服降糖药物, 其非依赖降糖作用的心脏保护效应已成为心血管代谢领域的研究热点, 研究证实该类药物通过重构心肌细胞线粒体代谢网络发挥对心肌细胞的保护作用, 并被广泛应用于心血管疾病患者, 且疗效显著。本文整合了近年来研究成果, 系统综述了SGLT2抑制剂对心肌细胞线粒体多维度调控下的心肌细胞保护机制, 拓展了其在心血管治疗方面的理论支撑, 并为相关研究方向提供参考。

关键词: 钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂; 线粒体; 线粒体自噬; 氧化应激; AMP活化蛋白激酶

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.20.019

中图分类号: R969 **文献标志码:** A

文章编号: 1001-6821(2025)20-2962-07

Abstract: Sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors, as a new class of oral antidiabetic drugs, have gained attention in the cardiovascular and metabolic fields due to their non-dependent hypoglycemic effects and cardioprotective effects. Studies have confirmed that these drugs protect myocardial cells by reconstructing the mitochondrial metabolic network in cardiomyocytes. They are widely used in patients with cardiovascular diseases and show significant efficacy. This article integrates recent research findings, systematically reviewing the mechanisms of myocardial cell protection under multidimensional regulation of mitochondrial metabolism by SGLT2 inhibitors. It expands the theoretical support for their use in cardiovascular therapy and provides references for related research directions.

Key words: sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor; mitochondria; mitochondrial autophagy; oxidative stress; AMP-activated protein kinase

心血管疾病是全球范围内导致死亡和残疾的主要原因之一, 尤其是在高糖患者中会显著增加心血管及神经系统并发症风险, 且其所导致的氧化应激、代谢紊乱等可多途径加重心肌细胞损伤, 加速心血管疾病发展^[1]。而钠-葡萄糖协同转运蛋白2(sodium-glucose cotransporter2, SGLT2)抑制剂作为一种新型降糖药物, 其对于心血管系统的独特保护机制, 特别是对心肌细胞线粒体的调控网络引起了广泛关注, 线粒体作为三羧酸循环产生三磷酸腺苷的主要场所, 其在细胞凋亡、氧化应激、离子稳态等方面发挥重要作用。当线粒体功能

障碍时,会引发心肌细胞损伤,加剧心功能代谢紊乱^[2]。而 SGLT2 抑制剂可通过多靶点改善线粒体功能紊乱,重塑心肌细胞线粒体代谢网络,逆转心肌损伤并维持心脏功能。本文将聚焦 SGLT2 抑制剂对心肌细胞线粒体的能量代谢、自噬、分裂与融合,氧化应激等多维度调控网络,并深入探讨其作用机制,详细阐述 SGLT2 抑制剂对于心肌细胞的保护机制,为临床上合理应用 SGLT2 抑制剂提供理论依据,并为相关研究提供参考方向。

1 SGLT2 抑制剂概述

新型降糖药物 SGLT2 抑制剂可通过抑制钠-葡萄糖协同转运蛋白 2,减少肾脏对葡萄糖的重吸收,促使葡萄糖随尿液排出体外,从而达到降低血糖水平的效果^[3]。随着对 SGLT2 抑制剂的深入研究,发现其不仅能有效控制糖尿病的发展,还具有显著的心肌细胞保护作用,能够明显降低糖尿病患者或非糖尿病患者因心力衰竭的住院概率^[4]。而且 SGLT2 抑制剂如恩格列净、达格列净等已被广泛应用,研究发现其对于心肌细胞的保护,可能来源于其对心肌细胞线粒体的调控。

2 SGLT2 抑制剂对心肌细胞的保护

2.1 减轻线粒体氧化应激

线粒体作为细胞能源代谢中心,在三羧酸循环会伴有一定量的活性氧产生,当线粒体功能障碍时,会使活性氧异常堆积,致使线粒体氧化应激发生,损伤线粒体 DNA、蛋白质等生物分子从而引发线粒体功能障碍^[5]。而 SGLT2 抑制剂可通过多途径作用,显著减少氧化应激发生,减轻线粒体损伤,维护心肌细胞功能。

研究表明,SGLT2 抑制剂通过改善代谢紊乱,可能减少核因子 κ B (κ 轻链增强子核因子)抑制因子激酶 β 的活性,从而间接抑制核因子 κ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, NF- κ B) 信号通路的激活,降低其在细胞核中的转录活性,减少活性氧的生成,最终发挥抗炎抗氧化作用,减少心肌细胞损伤^[6]。并且 SGLT2 抑制剂还可通过降低线粒体膜的超极化状态,减少线粒体供氧化还原型辅酶 I 与还原型辅酶 II 过剩,从源头上减轻呼吸链中电子泄漏和超氧阴离子产生,从而减轻细胞氧化损伤^[7]。同时,SGLT2 抑制剂可通过激活核因子 E2 相关因子 2-抗氧化反应元件信号通路,增强细胞对超氧化物歧化酶和谷胱甘肽过氧化物酶等关键酶系的转录,帮助清除过量的活性氧并维持细胞氧化还原稳态^[8]。

在增强抗氧化防御方面,恩格列净能够逆转糖尿病心肌中的氧化物累积,降低心肌细胞中过氧化物产物 4-羟基壬烯醛和 3-硝基酪氨酸水平,提高心肌抗氧化水平^[9]。此外 SGLT2 抑制剂可上调核因子 E2 相关因子 2 及其靶基因的表达,促进谷胱甘肽合成酶与血红素氧合酶-1 合成,增强细胞清除活性氧的能力^[10]。而且在离体心脏组织实验中,恩格列净和达格列净能够下调心肌细胞线粒体外膜上的单胺氧化酶表达,从而抑制血管紧张素 II 和高糖诱导的活性氧过量生成,维持心肌细胞的正常运行^[11]。

2.2 改善线粒体调控的免疫与炎症

SGLT2 抑制剂对线粒体调控的免疫与炎症有重要影响。研究显示,达格列净可通过影响 Toll 样受体 4 活性,抑制 NOD 样受体热蛋白结构域包含蛋白 3 炎性小体的过度激活,减少下游促炎性细胞因子如白细胞介素-1 β 和白细胞介素-18 的产生,减轻细胞炎症反应^[12]。此外 SGLT2 抑制剂通过减少机制性雷帕霉素靶蛋白复合体 (mammalian target of rapamycin complex 1, mTORC1) 的活性,抑制了 T 细胞的糖酵解和脂肪酸合成,使 T 细胞向更加节能的代谢模式转变,促进调节性 T 细胞的增殖,减少促炎性 T 细胞如辅助性 T 细胞 1 和辅助性 T 细胞 17 的活化,从而恢复免疫耐受^[13]。而且卡格列净通过抑制 T 细胞激活连接蛋白和磷脂酶 C γ 的磷酸化,阻断了 T 细胞受体信号表达,抑制谷氨酸脱氢酶活性,并限制谷氨酸向 α -酮戊二酸的转化,降低了细胞髓细胞增生原癌基因蛋白的表达水平,最终导致 T 细胞活化和增殖能力下降,减少自身免疫的过度激活^[14]。还有研究表明,SGLT2 抑制剂能够减少 Toll 样受体 4-核因子 κ B 信号通路的活化与诱导型一氧化氮合酶的表达,减少了促炎性经典的活化型巨噬细胞的极化,从而抑制炎症反应,同时 PYKOVA 等^[15] 研究发现 SGLT2 抑制剂还可通过激活信号转导与转录激活因子 3 信号通路,促进巨噬细胞向替代活化型巨噬细胞的极化,增强了心肌细胞的抗炎和组织修复能力。在这些机制的共同作用下,炎症与免疫造成的不良后果被显著逆转,使得心肌细胞得到有效保护,维护了心血管系统的正常运转。

2.3 调节线粒体自噬

SGLT2 抑制剂除了降糖功效,还可通过诱导“禁食状态”,通过调控腺苷酸活化蛋白激酶-雷帕霉素靶蛋白复合物信号通路 (AMP-activated protein kinase-mechanistic target of rapamycin, AMPK-

mTOR)、PTEN 诱导的假定激酶 1 - 帕金蛋白通路 (PTEN - induced kinase 1 - Parkin, PINK1 - Parkin)、去乙酰化酶 1 (sirtuin 1, SIRT1) 与缺氧诱导因子等信号通路(见表 1), 调控线粒体自噬, 减轻心肌细胞的代谢压力。

UNC - 51 样自噬激活激酶 1 (Unc - 51 like autophagy activating kinase 1, ULK1) 作为自噬起始的关键激酶, 主要负责调控并招募自噬相关蛋白, 推动自噬体形成, 其活性受到腺苷酸活化蛋白激酶复合物 (adenosine monophosphate - activated protein kinase, AMPK) 与 mTORC1 的双重调控^[16]。CAI 等^[17]研究表明, 恩格列净可通过增加 AMPK 水平, 促进腺苷酸活化蛋白激酶 α 1 催化亚基磷酸化, 进而间接激活 ULK1 并促使其转移至线粒体外膜表面, 磷酸化包含 FUN14 结构域蛋白 1 的 Ser17 位点, 诱导线粒体自噬, 减轻心肌细胞代谢压力。同时, AMPK 还能保护 ULK1 相关的自噬机制在能量不足期间的半胱天冬酶降解, 从而在应激消退后保留细胞启动自噬的能力, 改善细胞功能^[18]。恩格列净除了通过激活 AMPK 表达, 磷酸化 ULK1 上的 Ser317 和 Ser777 位点来促进自噬, 还可同时抑制 mTOR 信号表达, 解除其对自噬关键因子 ULK1 的负向调控, 使受损线粒体被及时移除, 维护心肌细胞正常运转^[19]。此外 SGLT2 抑制剂还会上调烟酰胺腺嘌呤二核苷酸水平, 激活 SIRT1, 其可通过去乙酰化结节性硬化症复合物 2, 间接抑制 mTORC1 的表达, 协同 AMPK 共同激活自噬通路^[20]。

此外, SIRT1 还可通过去乙酰化叉头框转录因子 O3 (forkhead box O3, FOXO3), 增强其稳定性并上调腺病毒 E1B 19kDa 相互作用蛋白 3 (adenovirus E1B 19 - kDa interacting protein 3, BNIP3) 的表达, BNIP3 可从 B 细胞淋巴瘤 2 (B - cell lymphoma 2, BCL2) 手中竞争性释放 Beclin - 1, 将受损线粒体标记为自噬靶标, 推动线粒体自噬的发生^[21]。尤其在糖尿病的背景下, BNIP3 的上调有助于帮助清除那些功能衰退或已经碎片化的线粒体, 从而减轻了氧化应激和细胞损伤^[22]。还有研究表明, SGLT2 抑制剂可降低胰岛素抵抗, 影响 PI3K - Akt 信号, 解除对信号通路下游的自噬抑制, 维持心肌细胞的正常运转^[23]。最后, 还有一条经典的自噬通路: PTEN 诱导假定激酶 1 - 帕金蛋白 (PTEN - induced kinase 1 - Parkin, PINK1 - Parkin) 通路, PINK1 可感知线粒体损伤并积聚于外膜, 激活 E3 泛素连接酶 Parkin, 招募自噬相关蛋白并上调其表达, 促进线粒体自噬凋亡^[24]。YANG 等^[25]研究发现, 达格列净在心肌缺血再灌注损伤模型中会通过激活 AMPK, 促进 PINK1 在受损线粒体外膜上的积累及 Parkin 易位, 触发线粒体的自噬降解。值得强调的是, SGLT2 抑制剂还可上调 BNIP3 的表达, 可与 PINK1 - Parkin 介导的泛素化标记过程形成协同作用, 保障了线粒体自噬的高效完成^[26]。总的来说, SGLT2 抑制剂通过影响上述多条信号通路, 共同影响自噬系统, 实现对线粒体自噬的精准调控, 有利于心肌细胞的正常代谢。

表 1 SGLT2 抑制剂对线粒体自噬的关键机制

Table 1 The key mechanisms by which SGLT2 inhibitors regulate mitophagy

作用机制	关键分子	核心效果
AMPK - mTOR	AMPK、ULK1、mTORC1	激活 AMPK, 抑制 mTORC1, 上调 ULK1 表达, 促进自噬
SIRT1 - HIF - BNIP3	SIRT1、FOXO3、Bnip3	SIRT1 增强 AMPK 活性, 激活 FOXO3, 促 Bnip3 释放, 促进自噬
PINK1 - Parkin	PINK1、Parkin	PINK1/Parkin 泛素化标记受损线粒体, 保证精准清除
代谢模拟(禁食)	SGLT2、烟酰胺腺嘌呤二核苷酸	降糖, 上调烟酰胺腺嘌呤二核苷酸水平, 激活 SIRT1, 协同自噬
协同清除	Bnip3、PINK1 - Parkin	协同清除碎片化线粒体, 保护心肌细胞

AMPK - mTOR: AMP - activated protein kinase - mechanistic target of rapamycin; ULK1: Unc - 51 like autophagy activating kinase 1; mTORC1: mammalian target of rapamycin complex 1; SIRT1: Sirtuin1; HIF: Hypoxia - inducible factor; BNIP3: Adenovirus E1B 19 - kDa interacting protein 3; FOXO3: Forkhead box O 3; PINK1 - Parkin: PTEN - induced kinase 1 - Parkin; SGLT2: Sodium - glucose cotransporter 2.

2.4 平衡线粒体分裂与融合

SGLT2 抑制剂还可通过影响线粒体融合与分裂的动态平衡过程来保护心肌细胞的正常功能, HOONG 等^[27]研究表明, SGLT2 抑制剂能够通过激活 AMPK 信号通路, 调节线粒体融合与分裂过程, 从而恢复细胞的代谢稳态, 特别是在心血管疾病中, 具有显著的

治疗潜力。

线粒体融合主要由线粒体融合蛋白 1 (mitofusin 1, Mfn - 1) 和线粒体融合蛋白 2 (mitofusin 2, Mfn - 2) 介导, 一方面, SGLT2 抑制剂通过激活 AMPK 信号通路, 上调 Mfn - 1 与 Mfn - 2 的表达, 促进线粒体的外膜融合, 改善线粒体网络完整性, 同时 Mfn - 1 和 Mfn - 2

的上调有助于消除过度分裂导致的线粒体功能障碍,增强线粒体的融合频率。恢复线粒体功能^[28]。另一方面,SGLT2 抑制剂通过激活过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子 1 α (peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator 1- α , Pgc-1 α),使之与多种转录因子(如核呼吸因子 1、核呼吸因子 2)相互作用,最终实现线粒体生物合成基因表达^[29]。保护心肌细胞能量的正常供应。SGLT2 抑制剂除了促进线粒体融合,还能干预其分裂。动力相关蛋白 1 (dynamin-related protein 1, Drp1)作为线粒体膜裂变过程中的关键效应蛋白,其磷酸化调控线粒体分裂活性。糖尿病状态会导致 Drp1 功能异常,使其向线粒体膜上转移并引发分裂^[30],而恩格列净通过激活 AMPK,抑制 Drp1 上的 Ser616 磷酸化(激活分裂),促进 Ser637 磷酸化(抑制分裂),阻止了 Drp1 易位到线粒体上,从而抑制线粒体裂变^[31]。此外,恩格列净还通过抑制线粒体分裂因子分裂同源蛋白 1 (fission 1 homolog, Fis-1)的活性,缓解线粒体过度分裂带来的负面影响,保护线粒体功能和形态,维护心肌细胞正常运转^[32]。见表 2。

表 2 SGLT2 抑制剂对线粒体分裂与融合的调节汇总

Table 2 Summary of the regulatory effects of SGLT2 inhibitors on mitochondrial fission and fusion

蛋白质	心血管疾病的变化	SGLT2 抑制剂的作用
Mfn-1/2	表达降低(融合功能下降)	上调表达,促进融合
PGC-1 α	表达降低(合成下降)	上调表达,促进合成
Drp1	Ser616 磷酸化 $\uparrow$ Ser637 磷酸化 $\downarrow$	Ser616 磷酸化 $\downarrow$ Ser637 磷酸化 $\uparrow$
Fis-1	表达升高(促进分裂)	下调表达,抑制分裂

Mfn: Mitofusin; PGC-1 α : Peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator 1- α ; Drp1: Dynamin-related protein; Fis-1: Fission 1 homolog

2.5 减少铁死亡对线粒体的损伤

铁死亡是一种铁依赖性的程序性细胞死亡形式,其机制包括铁过载引发的脂质过氧化与氧化应激,这些过程会导致心肌细胞损伤和凋亡。研究显示,卡那格列净在扩张型心肌病中对铁死亡具有显著的抑制作用。

CHEN 等^[33]研究发现,SGLT2 抑制剂不仅可通过激活 AMPK 通路,上调铁转运蛋白的表达,促进铁排出,同时还可抑制 AMPK 下游的 mTOR 通路,降低转铁蛋白受体 1 的表达,减少铁的过度摄取,此外,SGLT2 抑制剂还能降低细胞内游离铁离子水平,并抑制铁蛋白重链 FTN-H 的活性,防止过量铁储存,同时促进铁的排出^[34],这些协同作用共同维护了铁稳

态,有效抑制铁死亡,减轻心肌细胞损伤。此外,SGLT2 抑制剂能够显著降低糖尿病心肌病中铁离子沉积和脂质过氧化水平,同时上调谷胱甘肽和抗氧化酶,激活 xCT/谷胱甘肽系统和谷胱甘肽过氧化物酶 4 抗氧化轴,通过恢复心肌细胞内铁稳态和平衡脂质过氧化,减轻心肌线粒体损害,缓解心肌细胞损伤^[35]。

2.6 调节线粒体离子稳态

SGLT2 抑制剂在调节线粒体离子稳态方面具有显著疗效。当心功能障碍时,会使心肌细胞上钠氢交换体活性增加,导致细胞内钠离子增多,间接导致线粒体内钙离子超载,引发线粒体离子稳态失衡^[36]。研究表明,SGLT2 抑制剂可通过抑制心衰患者心肌细胞线粒体上的钠-氢交换体,降低心肌细胞内钠离子浓度,从而改善线粒体钠-钙交换,减轻线粒体钙离子超载,在稳定线粒体离子稳态的同时并起到细胞保护作用^[37]。此外,线粒体钙稳态紊乱,会导致线粒体膜上钙单向转运体和钙蛋白酶 1 异常表达,加剧离子失衡,而恩格列净可通过降低两者的过度表达,防止病理性钙超载,有效保护细胞功能^[38]。恩格列净还可提高肌浆网钙 ATP 酶 2a 的表达,加速舒张期钙回收,同时还能降低钙/钙调素依赖性蛋白激酶 II CaMKII 的异常激活,减少其过度表达所导致的兰尼碱受体 2 磷酸化,减轻钙泄漏^[39]。而且恩格列净还能显著缩短横向主动脉缩窄术诱导的钙瞬变持续时间和钙瞬变衰减时间,减少了钙瞬变交替比率,降低了心肌细胞发生钙离子不稳定的可能性,减少心肌细胞功能障碍的发生^[40]。

2.7 减少线粒体介导的细胞凋亡

SGLT2 抑制剂在保护细胞免受凋亡方面发挥了重大影响,特别是通过线粒体介导的细胞凋亡途径方面。当心肌细胞受损时,会导致促凋亡蛋白 BCL-2 相关 X 蛋白(BCL-2-associated X protein, Bax)和抗凋亡蛋白 Bcl 蛋白的动态失衡,细胞色素 c 释放到胞质,触发半胱天冬酶级联反应,从而引发细胞程序性死亡^[41]。在此过程中,Bax 蛋白家族和 Bcl 蛋白家族在细胞凋亡过程中起着关键作用。而 SGLT2 抑制剂可通过调节两者之间的平衡,保护细胞功能。研究表明,SGLT2 抑制剂能够通过激活 ERK-Bad 信号通路,磷酸化 Bad 蛋白,并促进 Bcl-2 和 Bcl-xL 的表达,从而减少 Bax 释放,使 Bcl-2/Bax 比值显著升高,进而抑制线粒体膜通透性转换孔的开放,减少 Cyt C 的释放,使其无法与凋亡蛋白酶激活因子-1 结合形成凋亡小体,阻止了细胞凋亡^[42]。此外,SGLT2 抑制

剂能够通过减少活性氧的产生,阻断凋亡信号调节激酶1的激活,抑制c-Jun N末端激酶和p38丝裂原活化蛋白激酶磷酸化,减少半胱天冬酶-3的剪切活化,从而终止细胞凋亡^[43]。

2.8 优化线粒体底物利用

在糖尿病状态下,细胞会因胰岛素抵抗等因素,使得葡萄糖的利用率降低,影响心肌细胞能量代谢^[44]。研究显示,SGLT2抑制剂可通过优化线粒体底物利用途径,改善细胞能量代谢。SGLT2抑制剂诱导的“饥饿状态”会上调脂解动员,增加脂酰辅酶A的合成,其经肉碱棕榈酰转移酶1转化为脂酰肉碱,优化底物利用^[45]。在此过程中,肉碱棕榈酰转移酶1活性受丙二酰辅酶A的抑制,而SGLT2抑制剂通过激活AMP活化蛋白激酶,直接磷酸化乙酰辅酶A羧化酶,降低其活性,从而减少丙二酰辅酶A生成,解除对肉碱棕榈酰转移酶1抑制,促进脂肪酸利用^[46]。而且当乙酰辅酶A转化为酮体的过程中,恩格列净能够显著上调酮体生成限速酶3-羟甲基戊二酰辅酶A合成酶2的活性^[47],并同时上调3-羟基丁酸脱氢酶1与3-氧酸辅酶A转移酶1的表达,促进 β -羟基丁酸转化为乙酰辅酶A,有效提高了酮体代谢效率,优化心肌细胞的能量生产^[48]。此外,SGLT2抑制剂减少血浆葡萄糖含量从而降低了 β 胰岛细胞的胰岛素分泌^[49],随着胰岛素水平的降低,肝脏从头合成脂肪酸和胆固醇的能力下降,脂肪组织的褐变和产能消耗增加,间接改善胰岛素敏感性,提高了心肌细胞的能量输出^[50-51]。

3 SGLT2抑制剂在心血管疾病治疗中的应用前景

在2021年ESC急性心力衰竭诊断和治疗指南的2023年重点更新中建议,在射血分数降低的心力衰竭疾病治疗中,可在血管紧张素转化酶抑制剂、 β 受体阻滞剂及醛固酮受体拮抗剂等基础上,增加SGLT2抑制剂,并把SGLT2抑制剂列为治疗其首选药物^[52-53]。此外SGLT2抑制剂对急性HF住院患者有良好疗效,2022年《心力衰竭SGLT2抑制剂临床应用的中国专家共识》除了建议使用SGLT2抑制剂治疗各种慢性HF外,还建议对于急性HF或HF恶化患者,待病情稳定后,尽早使用SGLT2抑制剂治疗HF,以增加临床获益^[54-55]。而且DEWAN等^[56]在一项关于达格列净改善HF合并慢性阻塞性肺疾病患者预后的临床研究结果中显示,SGLT2抑制剂在合并慢阻肺的HF患者治疗中或许存在巨大潜力。这项研究或许能进一步拓展SGLT2抑制剂的适应证,且为SGLT2抑制剂治疗合并COPD的HF患者提供新的证据。

4 总结

综上所述,SGLT2抑制剂通过改善线粒体功能状态,在心肌细胞的保护中发挥了超出单纯降糖的多重获益作用,尤为关键的是,我们深入探讨了其具体机制,涵盖线粒体自噬、活性氧的清除、分裂与融合、铁死亡、线粒体介导的细胞凋亡及AMPK等信号通路。这些机制共同构筑了SGLT2抑制剂对心肌细胞保护的基础。尽管成绩显著,但仍有若干问题值得进一步探索。如SGLT2抑制剂对心肌细胞线粒体的直接作用靶点和影响通路尚未完全阐明,具体受体或分子结合位点仍不明确。其次SGLT2抑制剂在复杂并发症患者中的疗效及其与心血管药物的联合应用潜力,均有待进一步研究。这些问题构成了现有研究的局限性,为未来研究指明了方向。随着临床试验大规模开展,我们有望更加精准地应用SGLT2抑制剂,实现对糖尿病及心血管疾病的全面管理,推动SGLT2抑制剂从降糖药迈向广谱器官保护药物新篇章,为患者带来更大裨益。

参考文献:

- [1] 杨宗璐,柯亭羽. 糖尿病并发心血管疾病的研究进展[J]. 中国老年保健医学, 2021, 19(1): 92—98.
- [2] 孙侠,赵倩茹,袁伟. 心肌线粒体能量代谢在心血管疾病中的研究进展[J]. 中国心血管杂志, 2022, 27(01): 90—93.
- [3] FONSECA - CORREA J I, CORREA - ROTTER R. Sodium - glucose cotransporter 2 inhibitors mechanisms of action: A review [J/OL]. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8: 777861—777861. 2021 - 12 - 20 [2025 - 05 - 29]. <https://doi.org/10.3389/FMED.2021.777861>.
- [4] XIE Y, WEI Y, LI D, et al. Mechanisms of SGLT2 inhibitors in heart failure and their clinical value [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2023, 81(1): 4—14.
- [5] 王颖,王一方,罗朝桂,等. 脂肪肝中的线粒体氧化应激分子机制及营养素干预策略[J]. 中国科学:生命科学, 2025, 55(01): 67—81.
- [6] LV C, HU C, ZHU C, et al. Empagliflozin alleviates the development of autoimmune myocarditis via inhibiting NF - κ B - dependent cardiomyocyte pyroptosis [J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 170(01): 115963.
- [7] YARIBEYGI H, MALEKI M, BUTLER A E, et al. Sodium - glucose cotransporter 2 inhibitors and mitochondrial functions: State of the art [J/OL]. *Excli j*, 2023, 22: 53—66. 2023 - 01 - 01 [2025 - 05 - 29]. <https://doi.org/10.17179/EXCLI2022-5482>.
- [8] ARENDHORST W J, VENDROV A E, KUMAR N, et al. Oxidative stress in kidney injury and hypertension [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2024, 13(12): 1454.
- [9] CHEN S, WANG Q, BAKKER D, et al. Empagliflozin prevents heart failure through inhibition of the NHE1 - NO pathway,

- independent of SGLT2 [J]. *Basic Res Cardiol*, 2024, 119(5): 751—772.
- [10] HSIEH P L, CHU P M, CHENG H C, *et al.* Dapagliflozin mitigates doxorubicin – caused myocardium damage by regulating AKT – mediated oxidative stress, cardiac remodeling, and inflammation [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(17):10146.
- [11] IONICĂ L N, BURIMAN D G, LIN T A V, *et al.* Empagliflozin and dapagliflozin decreased atrial monoamine oxidase expression and alleviated oxidative stress in overweight non – diabetic cardiac patients [J]. *Mol Cell Biochem*, 2025, 480(3): 1645—1655.
- [12] HU J, XU J, TAN X, *et al.* Dapagliflozin protects against dilated cardiomyopathy progression by targeting NLRP3 inflammasome activation [J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2023, 396(7): 1461—1470.
- [13] LEE S A, RIELLA L V. Narrative review of immunomodulatory and anti – inflammatory effects of sodium – glucose cotransporter 2 inhibitors; Unveiling novel therapeutic frontiers [J]. *Kidney Int Rep*, 2024, 9(6): 1601—1613.
- [14] JENKINS B J, BLAGIH J, PONCE – GARCIA F M, *et al.* Canagliflozin impairs T cell effector function *via* metabolic suppression in autoimmunity [J]. *Cell Metab*, 2023, 35(7): 1132—1146.
- [15] RYKOVA E Y, KLIMONTOV V V, SHMAKOVA E, *et al.* Anti – inflammatory effects of SGLT2 inhibitors; Focus on macrophages [J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(4):1670.
- [16] PARK J M, LEE D H, KIM D H. Redefining the role of AMPK in autophagy and the energy stress response [J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 2994.
- [17] CAI C, GUO Z, CHANG X, *et al.* Empagliflozin attenuates cardiac microvascular ischemia/reperfusion through activating the AMPK α 1/ULK1/FUNDC1/mitophagy pathway [J]. *Redox Biol*, 2022, 52: 102288. 2022 – 03 – 18 [2025 – 05 – 29]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35325804>.
- [18] KIM D H. Contrasting views on the role of AMPK in autophagy [J/OL]. *Bioessays*, 2024, 46(3): e2300211. 2024 – 01 – 12 [2025 – 05 – 29]. <https://doi.org/10.1002/BIES.202300211>.
- [19] FUKUSHIMA K, KITAMURA S, TSUJI K, *et al.* Sodium – glucose cotransporter 2 inhibitors work as a "regulator" of autophagic activity in overnutrition diseases [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 761—842. 2021 – 10 – 21 [2025 – 05 – 29]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34744742>.
- [20] SAHA S, FANG X, GREEN C D, *et al.* mTORC1 and SGLT2 inhibitors – A therapeutic perspective for diabetic cardiomyopathy [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(20):150.
- [21] YAO J, WANG J, XU Y, *et al.* CDK9 inhibition blocks the initiation of PINK1 – PRKN – mediated mitophagy by regulating the SIRT1 – FOXO3 – BNIP3 axis and enhances the therapeutic effects involving mitochondrial dysfunction in hepatocellular carcinoma [J]. *Autophagy*, 2022, 18(8): 1879—1897.
- [22] HU X, LV J, ZHAO Y, *et al.* Important regulatory role of mitophagy in diabetic microvascular complications [J/OL]. *J Transl Med*, 2025, 23(1): 269.
- [23] ROGAVA M, APRATI T J, CHI W Y, *et al.* Loss of Pip4k2c confers liver – metastatic organotropism through insulin – dependent PI3K – AKT pathway activation [J]. *Nat Cancer*, 2024, 5(3): 433—447.
- [24] WANG S, LONG H, HOU L, *et al.* The mitophagy pathway and its implications in human diseases [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 304.
- [25] YANG C, XIAO C, DING Z, *et al.* Canagliflozin mitigates diabetic cardiomyopathy through enhanced PINK1 – Parkin mitophagy [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(13):708.
- [26] ZHOU Y, SUO W, ZHANG X, *et al.* Targeting mitochondrial quality control for diabetic cardiomyopathy: Therapeutic potential of hypoglycemic drugs [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 168: 115669. 2023 – 10 – 09 [2025 – 10 – 29]. <https://doi.org/10.1016/J.BIOPHA.2023.115669>.
- [27] HOONG C W S, CHUA M W J. SGLT2 inhibitors as calorie restriction mimetics; Insights on longevity pathways and age – related diseases [J]. *Endocrinology*, 2021, 162(8):bqab079.
- [28] LYU Y, HUO J, JIANG W, *et al.* Empagliflozin ameliorates cardiac dysfunction in heart failure mice via regulating mitochondrial dynamics [J/OL]. *Eur J Pharmacol*, 2023, 942: 175531. 2023 – 02 – 02 [2025 – 05 – 29]. <https://doi.org/10.1016/J.EJPHAR.2023.175531>.
- [29] MUSZYŃSKI P, CIEŚLIŃSKA M, DZIEMIDOWICZ M, *et al.* The influence of empagliflozin on the expression of mitochondrial regulatory proteins in human myocardium in an ex vivo model of short – term atrial tachypacing [J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(4): 1664.
- [30] LIU S, LI X, WEN R, *et al.* Increased thromboxane/prostaglandin receptors contribute to high glucose – induced podocyte injury and mitochondrial fission through ROCK1 – Drp1 signaling [J/OL]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2022, 151: 106281—106281. 2022 – 08 – 20 [2025 – 05 – 29]. <https://doi.org/10.1016/J.BIOCEL.2022.106281>.
- [31] ZOU R, SHI W, QIU J, *et al.* Empagliflozin attenuates cardiac microvascular ischemia/reperfusion injury through improving mitochondrial homeostasis [J/OL]. *Cardiovasc Diabetol*, 2022, 21(1): 106. 2022 – 06 – 15 [2025 – 05 – 29]. <https://doi.org/10.1186/S12933-022-01532-6>.
- [32] HASAN I, RASHID T, JAIKARANSINGH V, *et al.* SGLT2 inhibitors; Beyond glycemic control [J/OL]. *J Clin Transl Endocrinol*, 2024, 35: 100335. 2024 – 03 – 01 [2025 – 05 – 29]. <https://doi.org/10.1016/J.JCTE.2024.100335>.
- [33] CHEN D, SHI J, WU Y, *et al.* Dapagliflozin alleviates high – fat – induced obesity cardiomyopathy by inhibiting ferroptosis [J]. *ESC Heart Fail*, 2025, 12(2): 1358 – 1373.
- [34] ZHANG W, LU J, WANG Y, *et al.* Canagliflozin attenuates lipotoxicity in cardiomyocytes by inhibiting inflammation and ferroptosis through activating AMPK pathway [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(1):858.
- [35] DU S, SHI H, XIONG L, *et al.* Canagliflozin mitigates ferroptosis and improves myocardial oxidative stress in mice with diabetic cardiomyopathy [J/OL]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 1011669. 2022 – 10 – 14 [2025 – 05 – 29]. <https://doi.org/>

10. 3389/FENDO. 2022. 1011669.
- [36] CHOI J, MATOBA N, SETOYAMA D, *et al.* The SGLT2 inhibitor empagliflozin improves cardiac energy status *via* mitochondrial ATP production in diabetic mice [J]. *Commun Biol*, 2023, 6(1): 278.
- [37] ZUURBIER C J, BAARTSCHEER A, SCHUMACHER C A, *et al.* Sodium – glucose co – transporter 2 inhibitor empagliflozin inhibits the cardiac Na⁺/H⁺ exchanger 1: Persistent inhibition under various experimental conditions [J]. *Cardiovasc Res*, 2021, 117(14): 2699—2701.
- [38] YU W, WANG L, REN W Y, *et al.* SGLT2 inhibitor empagliflozin alleviates cardiac remodeling and contractile anomalies in a FUNDC1 – dependent manner in experimental Parkinson’s disease [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2024, 45(1): 87—97.
- [39] GAO J, XUE G, ZHAN G, *et al.* Benefits of SGLT2 inhibitors in arrhythmias [J/OL]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 1011429—1011429. 2022 – 10 – 20 [2025 – 05 – 29]. <https://doi.org/10.3389/FCVM.2022.1011429>.
- [40] WEN Q, ZHANG R, YE K, *et al.* Empagliflozin rescues pro – arrhythmic and Ca²⁺ homeostatic effects of transverse aortic constriction in intact murine hearts [J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 15683.
- [41] 陈诚, 张钰, 彭瑜, 等. SGLT2 抑制剂在急性心肌梗死中的保护作用 [J]. *临床心血管病杂志*, 2024, 40(5): 411—415.
- [42] LI X, FLYNN E R, DO CARMO J M, *et al.* Direct cardiac actions of sodium – glucose cotransporter 2 inhibition improve mitochondrial function and attenuate oxidative stress in pressure overload – induced heart failure [J/OL]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 859253. 2022 – 05 – 12 [2025 – 05 – 29]. <https://doi.org/10.3389/FCVM.2022.859253>.
- [43] CHANG H Y, HSU H C, FANG Y H, *et al.* Empagliflozin attenuates doxorubicin – induced cardiotoxicity by inhibiting the JNK signaling pathway [J/OL]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 176: 116759 – 116759. 2024 – 07 [2025 – 05 – 29]. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2024.116759>.
- [44] LOPASCHUK G D, KARWI Q G, TIAN R, *et al.* Cardiac energy metabolism in heart failure [J]. *Circ Res*, 2021, 128(10): 1487—1513.
- [45] WALLENIUS K, KROON T, HAGSTEDT T, *et al.* The SGLT2 inhibitor dapagliflozin promotes systemic FFA mobilization, enhances hepatic β – oxidation, and induces ketosis [J]. *J Lipid Res*, 2022, 63(3): 100176.
- [46] SONG M W, CUI W, LEE C G, *et al.* Protective effect of empagliflozin against palmitate – induced lipotoxicity through AMPK in H9c2 cells [J/OL]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1228646. 2023 – 12 – 05 [2025 – 05 – 29]. <https://doi.org/10.3389/FPHAR.2023.1228646>.
- [47] TOMITA I, KUME S, SUGAHARA S, *et al.* SGLT2 inhibition mediates protection from diabetic kidney disease by promoting ketone body – induced mTORC1 inhibition [J/OL]. *Cell Metab*, 2020, 32(3): 404 – 419. e6. 2020 – 09 – 01 [2025 – 05 – 29]. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.06.020>
- [48] CAI W, CHONG K, HUANG Y, *et al.* Empagliflozin improves mitochondrial dysfunction in diabetic cardiomyopathy by modulating ketone body metabolism and oxidative stress [J/OL]. *Redox Biol*, 2024, 69: 103010. 2023 – 12 – 27 [2025 – 05 – 29]. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2023.103010>
- [49] YARIBEYGI H, MALEKI M, REINER Ž, *et al.* Mechanistic view on the effects of SGLT2 inhibitors on lipid metabolism in diabetic milieu [J]. *J Clin Med*, 2022, 11(21): 6544.
- [50] SU S, JI X, LI T, *et al.* The changes of cardiac energy metabolism with sodium – glucose transporter 2 inhibitor therapy [J/OL]. *Front Cardiovasc Med*, 2023, 10: 1291450—1291450. 2023 – 12 – 06 [2025 – 05 – 29]. <https://doi.org/10.3389/FCVM.2023.1291450>.
- [51] SAUCEDO – OROZCO H, VOORRIPS S N, YURISTA S R, *et al.* SGLT2 inhibitors and ketone metabolism in heart failure[J]. *J Lipid Atheroscler*, 2022, 11(1): 1—19.
- [52] MCDONAGH T A, METRA M, ADAMO M, *et al.* 2023 focused update of the 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure [J]. *Eur Heart J*, 2023, 44(37): 3627—3639.
- [53] BAUERSACHS J, SOLTANI S. Heart failure: Update of the ESC 2023 guidelines[J]. *Herz*, 2024, 49(1): 19—21.
- [54] 廖玉华, 余森, 袁璟, 等. 心力衰竭 SGLT2 抑制剂临床应用的中国专家共识 [J]. *临床心血管病杂志*, 2022, 38(8): 599—605.
- [55] VOORS A A, ANGERMANN C E, TEERLINK J R, *et al.* The SGLT2 inhibitor empagliflozin in patients hospitalized for acute heart failure: A multinational randomized trial [J]. *Nat Med*, 2022, 28(3): 568—574.
- [56] DEWAN P, DOCHERTY K F, BENGTSSON O, *et al.* Effects of dapagliflozin in heart failure with reduced ejection fraction and chronic obstructive pulmonary disease: An analysis of DAPA – HF [J]. *Eur J Heart Fail*, 2021, 23(4): 632—643.

(收稿日期 2025 – 06 – 13)