

[文章编号] 1007-7669(2024)03-0177-05

[DOI号] 10.14109/j.cnki.xyylc.2024.03.03

钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂在心血管疾病中的抗炎作用及机制

王悦, 李冰清, 陈余文, 李文倩, 万少枝, 李册兴, 孙培媛, 吕建峰

(三峡大学附属仁和医院 心血管内科, 湖北 宜昌 443000)

[关键词] 钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂; 心血管系统; 炎症; 药理作用分子作用机制

[摘要] 钠-葡萄糖共转运蛋白 (SGLT)-2 抑制剂是一类新型口服降血糖药, 主要通过抑制肾脏近端小管葡萄糖的重吸收, 促进尿糖排泄, 降低血糖。大量临床研究发现 SGLT-2 抑制剂具有良好的心血管保护作用。同时, 众多基础研究发现多种 SGLT-2 抑制剂在细胞及动物模型中表现出良好的抗炎活性, SGLT-2 抑制剂的心血管保护机制可能与抑制炎症反应密切相关。如卡格列净通过提高 AMP 活化蛋白激酶 (AMPK)、内皮型一氧化氮合酶 (eNOS) 等抗炎信号传导抑制炎症反应; 达格列净可显著降低白细胞介素 (IL)-1 β 、IL-6 及肿瘤坏死因子 (TNF)- α 等炎症因子的表达, 促进巨噬细胞向抗炎表型的极化; 恩格列净可以减少糖尿病心肌病、高血压和心力衰竭模型中的心脏炎症。

[中图分类号] R972.1; R977.1

[文献标志码] A

Anti-inflammatory effects and mechanisms of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in cardiovascular diseases

WANG Yue, LI Bing-qing, CHEN Yu-wen, LI Wen-qian, WAN Shao-zhi, LI Ce-xing, SUN Pei-yuan, LÜ Jian-feng

(Cardiovascular Department, Affiliated Renhe Hospital of China Three Gorges University, Yichang HUBEI 443000, China)

[KEY WORDS] sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor; cardiovascular system; inflammatory; molecular mechanisms of pharmacological action

[ABSTRACT] Sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT-2) inhibitors comprise a new class of oral hypoglycemic agents that promote the excretion of urine sugar and reduce blood sugar mainly by inhibiting the reabsorption of glucose in proximal renal tubules. Numerous clinical studies have found that SGLT-2 inhibitors have good effects on cardiovascular system. At the same time, many basic studies have found that a variety of SGLT-2 inhibitors exhibit anti-inflammatory activity in both cellular and animal models, and the cardiovascular protective mechanism may be closely related to inhibiting inflammatory response. For example, canagliflozin inhibits inflammatory response by enhancing anti-inflammatory signaling pathways such as AMP activated protein kinase (AMPK) and endothelial nitric oxide synthase (eNOS). Dapagliflozin significantly reduces the expression of inflammatory factors such as interleukin (IL)-1 β , IL-6, and tumor necrosis factor (TNF)- α , and promotes the polarization of macrophages towards anti-inflammatory phenotype. Empagliflozin reduces cardiac inflammation in diabetes cardiomyopathy, hypertension, and heart failure models.

[收稿日期] 2022-07-01 [接受日期] 2023-04-14

[基金项目] 湖北省卫生健康委员会科研项目 (WJ2021F061); 湖北省卫生健康委中医药科研立项项目 (ZY2021F018)

[作者简介] 王悦, 男, 硕士在读, 主要从事冠心病与焦虑抑郁的研究, E-mail: wangyue01046712@163.com。吕建峰, 男, 主任医师, 博士, 主要从事冠心病与焦虑抑郁的研究, E-mail: ljfxm@163.com

[责任作者] 吕建峰

钠-葡萄糖共转运蛋白 (sodium-glucose cotransporter, SGLT)-2 抑制剂作为一类新型口服降血糖药物, 在调节肾脏重吸收葡萄糖过程中发挥重要的作用, 可以阻断近曲小管对葡萄糖的重吸收, 排出多余的葡萄糖, 从而达到降低血糖的目的^[1]。大量随机双盲对照临床研究显示 SGLT-2 抑制剂具有心血管保护作用, 其潜在作用机制可能是系统性地改善早期血流动力学以及直接的心肌和血管保护作用, 如调控血管重构、抑制氧化应激、维持离子稳态、抑制炎症反应等^[2,3]。本文探究 SGLT-2 抑制剂对炎症的干预作用, 综述其在心血管疾病治疗及预防中的作用机制, 为以炎症作为靶点治疗心血管疾病提供理论依据。

SGLT-2 抑制剂的心血管保护作用 多项随机双盲对照临床研究显示 SGLT-2 抑制剂具有良好的心血管保护作用^[4]。在 2 型糖尿病 (T2DM) 合并心血管相关危险因素的人群中, EMPA-REG OUTCOME、CANVAS^[5] 及 DECLARE-TIMI 58^[6] 等研究显示了 SGLT-2 抑制剂可降低全因死亡率、心血管死亡率及心力衰竭 (心衰) 再住院风险; 在无论是否合并 T2DM 的心衰患者中, DAPA-HF^[7]、EMPEROR-Reduced^[8] 和 EMPEROR-Preserved^[9] 等临床研究均展现出 SGLT-2 抑制剂降低心血管死亡和心衰再住院风险的优势。不论是对于 T2DM 合并心血管疾病或心血管高危因素, 亦或是单纯的心血管疾病, SGLT-2 抑制剂均表现出不同程度的心血管保护作用。

抗炎在心血管疾病治疗中的潜力 炎症反应在心血管系统疾病进程中普遍存在并起着关键作用。同时炎症也是许多其他疾病如慢性肾脏病、T2DM、癌症、抑郁症等的危险因素。炎症反应的特征属性是免疫细胞释放各种细胞因子, 例如与促炎相关的白细胞介素 (IL) -1 β 、IL-6、IL-8、IL-13、IL-18、C 反应蛋白 (CRP)、肿瘤坏死因子 (TNF) - α 、核因子 (NF) - κ B、基质金属蛋白酶 (MMP) -9、单核细胞趋化蛋白 (MCP) -1、血管细胞黏附分子 (VCAM) -1 和细胞间黏附分子 (ICAM) -1 等, 以及与抗炎相关的 IL-10、转化生长因子 (TGF) - β 等^[10-13], 参与心血管疾病促炎与抗炎的调节。炎症是冠状动脉粥样硬化性心脏病重要的发病机制, 血管内皮损伤后, 内皮细胞分泌相关趋化因子, 如 MCP-1 等。单核细胞、中性粒细胞、T 细胞、B 细胞、肥大细胞等趋化黏附于内膜下, 单核细胞分化为巨噬细胞后摄取氧化低密度脂蛋白 (ox-LDL) 形成泡沫细胞, 同时巨噬细胞等炎症细胞活化后释放大量炎症因子如 IL-1、IL-6、TNF- α 等, 进而参与粥样斑块的形成与发展。IL-6、CRP 和髓过氧化物酶

(MPO) 等炎症标志物的水平还可作为动脉粥样硬化风险预后的衡量指标^[14]。因此, 通过阻断动脉粥样硬化的相关炎症途径来降低远期心血管风险是一个有效的治疗策略^[15]。如针对 TNF- α 的单克隆抗体研究, 在类风湿关节炎及银屑病的患者中 TNF- α 抗体治疗后可观察到更低的粥样斑块发生率和更低的心血管事件发生率^[16,17]。此外, 靶向抑制 IL-1 β 的单克隆抗体 canakinumab 导致心血管事件的复发率显著低于安慰剂^[18,19]。基于许多心血管疾病共有的炎症反应这一病理基础, SGLT-2 抑制剂作为一种具有多效性作用的药物, 其抗炎活性或许是治疗心血管疾病的一个共同机制。寻找疾病的共用分子机制并定义药物更多的适应证可以为患者提供更加个体化、精准化治疗方案。在心血管疾病的治疗方面, SGLT-2 抑制剂或许可以作为一种有潜力的抗炎调节剂。

SGLT-2 抑制剂的抗炎作用及机制

1 卡格列净 (canagliflozin) 卡格列净对 SGLT-1 有轻度抑制作用。SGLT-2 在心肌细胞中不表达, 但 SGLT-1 在心肌中大量表达, 其表达与心肌氧化应激、促纤维化及促炎症呈正相关。KONDO 等^[20] 离体培养心脏手术患者的活检心肌组织细胞, 高糖培养 72 h 模拟糖尿病环境, 10 μ mol \cdot L⁻¹ 卡格列净处理 60 min 或 24 h, 结果发现卡格列净可通过 SGLT-1/AMP 活化蛋白激酶 (AMPK) / Ras 相关 C3 肉毒毒素底物 1 (Rac1) 信号通路直接抑制 NADPH 氧化酶来源的氧化应激, 抑制炎症和凋亡途径。卡格列净还可抑制 SGLT-1, 增加细胞内 AMP/ATP 比值, 激活 AMPK/ 一氧化氮合酶 (NOS) 信号通路, 增加一氧化氮 (NO) 水平, 而 NO 又可以抑制促炎信号通路, 此外, AMPK 的激活还可以抑制 Rac1 的激活以及 Rac1 和 p47phox 的膜转位, 从而降低 NADPH 氧化酶活性和超氧化物的产生, 在人心肌中发挥抗炎和抗凋亡作用^[21]。另外有研究表明, T2DM 患者动脉粥样硬化斑块中活跃的炎症反应可能与内皮细胞中 SGLT-2 的高表达有关, 卡格列净处理后减少了粥样斑块中巨噬细胞的浸润, 提高了沉默调节蛋白 (SIRT) 6 的表达, 降低了 SGLT-2 的蛋白和 mRNA 水平, 并降低了 NF- κ B 和 MMP-9 的蛋白表达, 导致斑块胶原含量的增加和纤维帽的增厚, 从而增加了斑块的稳定性, 提示 SGLT-2/SIRT6 通路在糖尿病动脉粥样硬化病变的炎症过程中起关键作用^[22]。HASAN 等^[23] 采用异丙肾上腺素 (ISO) 诱导大鼠心脏氧化损伤模型, 给予卡格列净 5 mg \cdot kg⁻¹ \cdot d⁻¹ 治疗 2 周, 结果显示, 卡格列净可增强抗炎信号传导, 涉及 AMPK、eNOS、红系衍生的核因子 2 相关

因子 2 (Nrf2) 等, 卡格列净还可抑制 NADPH 氧化酶 NOX4 的过表达, NOX4 是产生超氧自由基导致氧化应激和炎症的关键酶, 表明卡格列净可通过多种途径发挥抗炎作用从而保护心脏。

2 达格列净 (dapagliflozin) 在急性心肌梗死大鼠模型中, 达格列净降低了 *IL-1 β* 和 *IL-6* mRNA 水平, 并通过活性氧和活性氮依赖性 STAT3 途径介导了抗炎 M2 型巨噬细胞极化, 上调抗炎细胞因子 *IL-10* mRNA 水平, 表明达格列净促进巨噬细胞向抗炎表型极化, 从而实现其抗炎作用^[24]。YE 等^[25]研究发现达格列净可通过降低 T2DM 小鼠核苷酸结合寡聚结构域样受体 (NLRP) 3 炎症小体来减少心脏炎症。NLRP3 炎症小体是一种 *IL-1 β* 家族细胞因子激活的多蛋白信号复合物, 在 T2DM 患者心脏中上调, 并与心脏炎症相关, 导致随后的糖尿病性心脏病^[26]。在 YE 等^[25]的研究中小鼠模型的 *NLRP3*、*IL-1 β* 、*IL-6*、*TNF- α* mRNA 水平明显增加, 达格列净干预 8 周后上述指标显著下降, 同时该研究的体外实验排除了达格列净的全身效应, 在含有达格列净的培养基中孵育小鼠成纤维细胞 16 h 后, 达格列净可使 T2DM 心肌成纤维细胞 *NLRP3*、*IL-1 β* 和 *caspase-1* mRNA 水平降低。由此可见, 达格列净的抗炎作用可能与 SGLT-2 全身效应和降血糖作用无关, 在体外模型中可观察到同样的效应, 说明达格列净具有相对独立的抗炎作用。

3 恩格列净 (empagliflozin) 有研究显示, 在肥胖合并 T2DM 造成的心脏损伤小鼠模型中, 模型组心肌间质纤维化、冠状动脉周围纤维化加重、冠状动脉增厚、心肌间质巨噬细胞浸润加重, 恩格列净治疗 10 周后心肌间质纤维化、冠状动脉周围纤维化、冠状动脉增厚及心肌间质巨噬细胞浸润明显改善, 心肌超氧化物水平显著降低^[27, 28]。在自发性高血压大鼠模型中, 心肌组织中细胞凋亡加重, 进行性心室收缩舒张功能障碍加重, *TNF- α* 转录水平显著升高, 恩格列净治疗 12 周后心肌组织中 *TNF- α* 表达显著降低, 并明显改善了心功能及心肌纤维化^[29, 30]。此外, 恩格列净可减弱斑马鱼胚胎心衰模型的促炎性细胞因子环氧化酶-2 (COX-2) 和 *IL-1 β* 的表达^[31]。以上证据表明, 恩格列净可以减轻糖尿病心脏病、高血压和心衰模型中的心脏炎症。

4 伊格列净 (ipragliflozin) 血管周围脂肪组织 (PVAT) 在心血管疾病的发病机制中起着重要作用。在肥胖或 T2DM 中, PVAT 主要分泌促炎和促动脉粥样硬化细胞因子, 这可能导致局部内皮功能障碍, 从而导致全身和局部血管疾病的进展^[32]。有研究发现伊

格列净可以增加西方饮食模型小鼠腹部 PVAT 的脂肪细胞大小, 下调促炎基因 *Ccl2*、*Cer2* 和 *Emr1* 及促纤维化基因 *Colla1*、*Colla2* 和 *Fn1* 的表达^[33], 提示伊格列净对 PVAT 中的炎症具有抑制作用。伊格列净还可降低糖尿病诱导内皮功能损伤模型小鼠腹主动脉中 MCP-1、VCAM-1、ICAM-1 等炎症因子的表达, 表明伊格列净抑制了糖尿病状态下内皮细胞的炎症激活^[34]; 伊格列净还可降低链脲佐菌素诱导的糖尿病大鼠血浆 *IL-6*、*TNF- α* 、MCP-1 和 CRP 水平, 并且呈现剂量依赖性^[35]。

5 其他 SGLT-2 抑制剂 在高脂饮食喂养的大鼠/小鼠模型中, 可观察到托格列净 (tofogliflozin)^[36] 及瑞格列净 (remogliflozin)^[37] 对炎症相关细胞及因子的抑制作用。在 T2DM 小鼠模型中, 鲁格列净 (luseogliflozin) 治疗可降低巨噬细胞标志物 F4/80 和促炎性细胞因子基因的表达^[38]。这些 SGLT-2 抑制剂目前研究较少, 其抗炎作用不甚明确。索格列净 (sotagliflozin) 是 SGLT-1 和 SGLT-2 双重抑制剂, 在人体中, 索格列净对 SGLT-2 的选择性比 SGLT-1 高 20 倍^[39]。在一项对血糖正常、心脏压力超负荷小鼠模型的研究中, 索格列净组出现一定程度心脏纤维化、左心室肌细胞肥大或散在的白细胞浸润等病理改变的比例更高, 未观察到其对炎症的相关影响^[40]。一项关于艾格列净 (ertugliflozin) 的临床研究^[41], 将 3 期慢性肾脏病合并糖尿病患者随机分为安慰剂组和艾格列净组, 在随访 26 周和 52 周时检测血浆生物标志物的变化, 发现 2 组血浆中炎症、纤维化、氧化应激等标志物的变化无显著差异, 这可能是由于观察时间不足, 还有待进一步研究以及在较大队列中进行长期随访, 以确定艾格列净对炎症生物标志物的影响。

总结与展望 SGLT-2 抑制剂在各项大型临床研究中均表现出良好的心血管预后^[42]。但目前, SGLT-2 抑制剂缓解炎症反应的研究主要集中在动物及离体细胞实验阶段, 其在人体的确切疗效和机制有待更多的临床研究数据加以支持。以炎症相关通路作为靶点来治疗心血管疾病在未来的药物研发中或许是一个有潜力的领域, SGLT-2 抑制剂更进一步的应用还需要更多基础及临床研究予以揭示和阐明。

[参考文献]

- [1] VAIDYA HB, GOYAL RK. Exploring newer target sodium glucose transporter 2 for the treatment of diabetes mellitus [J]. Mini Rev Med Chem, 2010, 10 (10): 905-913.
- [2] LAHNWONG S, CHATTIPAKORN SC, CHATTIPAKORN N.

- Potential mechanisms responsible for cardioprotective effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2018, 17 (1): 101.
- [3] LYTVYN Y, BJORNSTAD P, UDELL JA, *et al.* Sodium glucose cotransporter-2 inhibition in heart failure: potential mechanisms, clinical applications, and summary of clinical trials [J]. *Circulation*, 2017, 136 (17): 1643–1658.
- [4] ZINMAN B, WANNER C, LACHIN JM, *et al.* Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373 (22): 2117–2128.
- [5] NEAL B, PERKOVIC V, MAHAFFEY KW, *et al.* Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes [J]. *New Engl J Med*, 2017, 377 (7): 644–657.
- [6] WIVIOTT SD, RAZ I, BONACA MP, *et al.* Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes [J]. *New Engl J Med*, 2019, 380 (4): 347–357.
- [7] MCMURRAY JJV, SOLOMON SD, INZUCCHI SE, *et al.* Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction [J]. *New Engl J Med*, 2019, 381 (21): 1995–2008.
- [8] PACKER M, ANKER SD, BUTLER J, *et al.* Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure [J]. *New Engl J Med*, 2020, 383 (15): 1413–1424.
- [9] ANKER SD, BUTLER J, FILIPPATOS G, *et al.* Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction [J]. *New Engl J Med*, 2021, 385 (16): 1451–1461.
- [10] XIAO L, HARRISON DG. Inflammation in hypertension [J]. *Can J Cardiol*, 2020, 36 (5): 635–647.
- [11] GUZIK TJ, TOUZY RM. Oxidative stress, inflammation, and vascular aging in hypertension [J]. *Hypertension*, 2017, 70 (4): 660–667.
- [12] DUTKA M, BOBINSKI R, ULMAN-WLODARZ I, *et al.* Various aspects of inflammation in heart failure [J]. *Heart Fail Rev*, 2020, 25 (3): 537–548.
- [13] FERRUCCI L, FABBRI E. Inflammageing: chronic inflammation in ageing, cardiovascular disease, and frailty [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2018, 15 (9): 505–522.
- [14] WOLF D, LEY K. Immunity and inflammation in atherosclerosis [J]. *Circ Res*, 2019, 124 (2): 315–327.
- [15] JI E, LEE S. Antibody-based therapeutics for atherosclerosis and cardiovascular diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22 (11): 5770.
- [16] AHLEHOFF O, SKOV L, GISLASON G, *et al.* Cardiovascular outcomes and systemic anti-inflammatory drugs in patients with severe psoriasis: 5-year follow-up of a Danish nationwide cohort [J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2015, 29 (6): 1128–1134.
- [17] TAM L, LI EK, SHANG Q, *et al.* Tumour necrosis factor alpha blockade is associated with sustained regression of carotid intima-media thickness for patients with active psoriatic arthritis: a 2-year pilot study [J]. *Ann Rheum Dis*, 2011, 70 (4): 705–706.
- [18] RIDKER PM, EVERETT BM, THUREN T, *et al.* Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377 (12): 1119–1131.
- [19] EVERETT BM, MACFADYEN JG, THUREN T, *et al.* Inhibition of interleukin-1 β and reduction in atherothrombotic cardiovascular events in the CANTOS Trial [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 76(14): 1660–1670.
- [20] 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.
- [21] SCHIATTARELLA GG, BODE D. Canagliflozin and myocardial oxidative stress: SGLT1 inhibition takes centre stage [J]. *Eur Heart J*, 2021, 42 (48): 4961–4963.
- [22] D'ONOFRIO N, SARDO C, TROTTA MC, *et al.* Sodium-glucose co-transporter 2 expression and inflammatory activity in diabetic atherosclerotic plaques: effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor treatment [J]. *Mol Metab*, 2021, 54: 101337.
- [23] HASAN R, LASKER S, HASAN A, *et al.* Canagliflozin attenuates isoprenaline-induced cardiac oxidative stress by stimulating multiple antioxidant and anti-inflammatory signaling pathways [J]. *Sci Rep*, 2020, 10 (1): 14459.
- [24] LEE T, CHANG N, LIN S. 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.
- [25] YE Y, BAJAJ M, YANG H, *et al.* SGLT-2 inhibition with dapagliflozin reduces the activation of the Nlrp3/ASC inflammasome and attenuates the development of diabetic cardiomyopathy in mice with type 2 diabetes. Further augmentation of the effects with saxagliptin, a DPP4 inhibitor [J]. *Cardiovasc Drug Ther*, 2017, 31 (2): 119–132.
- [26] ZHANG X, DAI J, LI L, *et al.* NLRP3 Inflammasome expression and signaling in human diabetic wounds and in high glucose induced macrophages [J]. *J Diabetes Res*, 2017, 2017: 5281358.
- [27] LIN B, KOIBUCHI N, HASEGAWA Y, *et al.* Glycemic control with empagliflozin, a novel selective SGLT2 inhibitor, ameliorates cardiovascular injury and cognitive dysfunction in obese and type 2 diabetic mice [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2014, 13: 148.
- [28] KUSAKA H, KOIBUCHI N, HASEGAWA Y, *et al.* Empagliflozin lessened cardiac injury and reduced visceral adipocyte hypertrophy in prediabetic rats with metabolic syndrome [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2016, 15 (1): 157.
- [29] SIVASUBRAMANIAN N, COKER ML, KURRELMAYER KM, *et al.* Left ventricular remodeling in transgenic mice with cardiac restricted overexpression of tumor necrosis factor [J]. *Circulation*, 2001, 104 (7): 826–831.
- [30] LEE H, SHIOU Y, JHUO S, *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.
- [31] SHI X, VERMA S, YUN J, *et al*. Effect of empagliflozin on cardiac biomarkers in a zebrafish model of heart failure: clues to the EMPAREG OUTCOME trial? [J]. *Mol Cell Biochem*, 2017, 433 (1-2): 97–102.
- [32] MIAO C, LI Z. The role of perivascular adipose tissue in vascular smooth muscle cell growth [J]. *Brit J Pharmacol*, 2012, 165 (3): 643–658.
- [33] MORI K, TSUCHIYA K, NAKAMURA S, *et al*. Ipragliflozin-induced adipose expansion inhibits cuff-induced vascular remodeling in mice [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2019, 18 (1): 83.
- [34] SALIM HM, FUKUDA D, YAGI S, *et al*. Glycemic control with ipragliflozin, a novel selective SGLT2 inhibitor, ameliorated endothelial dysfunction in streptozotocin-induced diabetic mouse [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2016, 3: 43.
- [35] TAHARA A, KUROSAKI E, YOKONO M, *et al*. Effects of sodium-glucose cotransporter 2 selective inhibitor ipragliflozin on hyperglycaemia, oxidative stress, inflammation and liver injury in streptozotocin-induced type 1 diabetic rats [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2014, 66 (7): 975–987.
- [36] KIMURA T, NAKAMURA K, MIYOSHI T, *et al*. Inhibitory effects of tofogliflozin on cardiac hypertrophy in Dahl salt-sensitive and salt-resistant rats fed a high-fat diet [J]. *Int Heart J*, 2019, 60 (3): 728–735.
- [37] NAKANO S, KATSUNO K, ISAJI M, *et al*. Remogliflozin etabonate improves fatty liver disease in diet-induced obese male mice [J]. *J Clin Exp Hepatol*, 2015, 5 (3): 190–198.
- [38] NAKATSU Y, KOKUBO H, BUMDELGER B, *et al*. The SGLT2 inhibitor luseogliflozin rapidly normalizes aortic mRNA levels of inflammation-related but not lipid-metabolism-related genes and suppresses atherosclerosis in diabetic ApoE KO mice [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18 (8): 1704.
- [39] GALLO LA, WRIGHT EM, VALLON V. Probing SGLT2 as a therapeutic target for diabetes: basic physiology and consequences [J]. *Diabetes Vasc Dis Res*, 2015, 12 (2): 78–89.
- [40] YOUNG SL, RYAN L, MULLINS TP, *et al*. Sotagliflozin, a dual SGLT1/2 inhibitor, improves cardiac outcomes in a normoglycemic mouse model of cardiac pressure overload [J]. *Front Physiol*, 2021, 12: 738594.
- [41] LIU H, SRIDHAR VS, LOVBLOM LE, *et al*. Markers of kidney injury, inflammation, and fibrosis associated with ertugliflozin in patients with ckd and diabetes [J]. *Kidney Int Rep*, 2021, 6 (8): 2095–2104.
- [42] 金鑫, 付尧, 张艳莉. 专利视角下全球钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂研究现状分析 [J]. *中国现代应用药学*, 2023, 40 (7): 976–981. JIN X, FU Y, ZHANG YL. Research progress analysis on the sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors from the perspective of global patent [J]. *Chin J Mod Appl Pharm*, 2023, 40 (7): 976–981.