

# SGLT2 抑制剂对心血管疾病保护作用的研究进展

吴桃梨, 郭行端

广东医科大学附属第二医院内分泌科, 广东 湛江 524000

**摘要:** 糖尿病和心血管疾病两者互为危险因素,严重影响着患者的健康与生活质量。钠-葡萄糖协同转运蛋白 2(SGLT2)抑制剂是近年来上市的新型降糖药物,多项研究表明其对心血管疾病可能具有保护作用。其保护作用机制是多途径的,主要表现在改善传统的动脉粥样硬化危险因素、利尿利钠、降低尿酸、改善心肌能量代谢、维持心肌细胞钠钙平衡、改善心肌供血、抗炎和抗纤维化、降低心外膜脂肪组织等。本文就 SGLT2 抑制剂对心血管疾病的保护作用机制进行综述。

**关键词:** 钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂; 糖尿病; 心血管疾病

**中图分类号:** R977 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2022)02-0276-04

## Research progress on the protective effect of SGLT2 inhibitors on cardiovascular diseases

WU Tao-li, GUO Xing-duan

Department of Endocrinology, the Second Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang, Guangdong 524000, China

Corresponding author: GUO Xing-duan, E-mail: guoxingduan88@163.com

**Abstract:** Diabetes and cardiovascular diseases (CVD) are the risk factors for each other, which seriously affect the health and quality of life of patients. Sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitor is a new oral hypoglycemic drug listed in recent years and may have a protective effect on CVD demonstrated by many studies. The protective mechanism is mainly built-up in decreasing the traditional risk factors for atherosclerosis, promoting diuresis and natriuresis, reducing uric acid, improving myocardial energy metabolism, maintaining sodium-calcium balance in cardiomyocytes, improving oxygen supply to the myocardium, having anti-inflammatory and anti fibrosis properties and reducing epicardial adipose tissue, etc. This article reviews the protective mechanism of SGLT2 inhibitors against cardiovascular diseases.

**Keywords:** Sodium glucose co-transporter 2 inhibitor; Diabetes; Cardiovascular diseases

《中国心血管病报告 2018》指出,我国心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)患病人数约有 2.9 亿,且 CVD 死亡率仍占城乡居民死亡构成比的首位,农村 CVD 死亡率高于城市。世界卫生组织 2016 年的全球糖尿病报告显示,从 1980 年至 2014 年,全球糖尿病的患病人数从 1.08 亿人升至 4.22 亿人,成人患病率达 8.5%。此外,预计到 2030 年,糖尿病将成为第七大死因<sup>[1]</sup>。众所周知,糖尿病是大血管疾病的独立危险因素。一项纳入 454 万例平均病程 10.4 年的 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者的系统回顾分析发现,CVD 是 32.2% T2DM 患者的共病,其中,29.1% 有动脉粥样硬化,21.2% 有冠心病,14.9% 有心力衰竭(心衰),14.6% 有心绞痛,10.0% 有心肌梗死和 7.6% 有卒中,并且 CVD 是 9.9% 的 T2DM 患者的死亡病因(占有所有死亡的 50.3%)<sup>[2]</sup>。另有研究发现,T2DM 患者的糖化血红蛋白每升高 1%,因心衰住院的风险随之增加 8%~32%<sup>[3]</sup>。糖尿病并发 CVD 的机制主要与高血糖和高胰岛素血症相关,两者是发病和恶化的共同危险因素,常

见病理生理改变包括肥胖、胰岛素抵抗、血脂异常、高血压、血栓形成倾向、炎症反应等<sup>[4]</sup>。因此糖尿病的治疗目标在有效降糖的基础上还应控制各种影响心血管系统的危险因素,以降低 CVD 死亡风险。

钠-葡萄糖协同转运蛋白(sodium-glucose co-transporters, SGLT),主要有 SGLT1 和 SGLT2 两种亚型,前者主要表达于心血管系统组织中,协助心肌细胞摄取葡萄糖,后者主要表达于小肠和肾脏,参与跨细胞膜的钠梯度驱动的葡萄糖重吸收<sup>[5]</sup>。SGLT2 抑制剂(如达格列净、恩格列净、卡格列净等)通过抑制肾近端小管的 SGLT2,减少肾脏重吸收葡萄糖,增加尿糖的排泄,从而降低血糖水平。研究表明,SGLT2 抑制剂除了有效降低血糖水平外,还能通过改善传统的动脉粥样硬化危险因素、利尿利钠、降低尿酸、改善心肌能量代谢、维持心肌细胞钠钙平衡、改善心肌供血、抗炎和抗纤维化、降低心外膜脂肪组织等,进而实现心血管的保护作用,尤其是对心衰的改善有重要作用。虽然目前没有相关实验表明 SGLT2 在心脏表达,但其

对心血管系统的保护作用不容忽视,本文就其相关潜在机制的研究进展综述如下。

### 1 改善传统的动脉粥样硬化危险因素

糖尿病、高血压病、肥胖、高脂血症均是心血管动脉粥样硬化的危险因素,SGLT2抑制剂能改善糖尿病患者的血糖、血压、体重和血脂水平。有研究发现,相较于安慰剂,T2DM患者使用SGLT2抑制剂治疗后糖化血红蛋白水平降低约0.40%~0.61%,体重减轻约1.51~2.00 kg,收缩压下降约2.40~4.30 mm Hg,舒张压下降约0.60~1.61 mm Hg,低密度脂蛋白胆固醇下降约0.09~0.15 mmol/L<sup>[6-7]</sup>。SGLT2抑制剂的降压机制可能与利尿和利钠作用(降低前负荷)、改善动脉硬化(降低后负荷)、改善内皮功能和减轻体重有关<sup>[8]</sup>。体重减轻的机制可能与SGLT2抑制剂每天促进60~80 g的尿糖排泄有关,相当于每天有240~320 kcal能量消耗,且尿糖增多可促进利尿,体液排泄增多。血脂降低的机制可能是由于能量消耗、脂肪分解加速、生酮增多、胰高血糖素分泌增多和胰岛素分泌减少<sup>[9]</sup>。然而,有分析表明,随着时间的推移,即使调整了血压、血脂和血糖等因素的影响,SGLT2抑制剂依然能保持对心衰住院率和CVD死亡率的改善作用<sup>[10]</sup>。

### 2 降低尿酸

高尿酸血症已被越来越多确定为高血压、CVD和肾脏疾病的独立危险因素。研究证实高尿酸血症患者与正常尿酸水平的患者相比,发生心肌梗死和心脏性猝死的风险增加,分别为20.1%和15.3%<sup>[11]</sup>。Bos等<sup>[12]</sup>对4385名既往无脑卒中和冠心病患者平均随访8.4年,发现血尿酸>381 μmol/L患者与血尿酸<251 μmol/L患者相比,发生CVD、心肌梗死和脑卒中风险分别增加1.68倍、1.87倍和1.57倍。高尿酸可通过使肾脏血管收缩、肾素-血管紧张素-醛固酮系统激活来升高血压。此外,长期高尿酸可诱导氧化应激来降低一氧化氮的生物利用度,导致内皮功能障碍和炎症因子释放,从而加重动脉粥样硬化<sup>[13]</sup>。故控制血尿酸水平对改善肾功能尤为重要。SGLT2抑制剂可使血尿酸水平降低10%~15%,这是因为尿糖排泄增多,致使葡萄糖转运蛋白9分泌尿酸以换取葡萄糖的重吸收<sup>[14]</sup>。

### 3 利尿、利钠作用

一项临床研究显示,59例T2DM患者应用达格列净治疗6周后皮肤总钠浓度显著降低,提示SGLT2抑制剂可降低血容量和机体钠含量,这对预防体液超载和心力衰竭恶化至关重要<sup>[15]</sup>。与噻嗪类和袢利尿剂等传统利尿剂相比,SGLT2抑制剂利尿作用有着很大的差异,相较于减少血液容量而言,其减少组织间液容量的作用更强,从而改善间质水肿的同时不影响患者的周围灌注<sup>[16]</sup>。充血性心衰的患者间质性水肿较为严重,有研究表明,SGLT2抑制剂能选择性减少间质容量,而对血容量及血清电解质的影响均较小<sup>[17]</sup>。在许多情况下,心衰患者存在血管内收缩,并常因利尿作用而加重,SGLT2抑

制剂选择性减少间质液的这一独特特性被认为是为了避免因血管内容积收缩时引发的反射性神经体液刺激<sup>[18]</sup>。

### 4 改善心肌能量代谢

缺血和衰竭的心脏过度依赖脂肪酸氧化产生能量,导致脂肪酸中间产物积累,而脂肪酸中间产物可能导致心肌舒张功能障碍<sup>[19]</sup>。SGLT2抑制剂诱导胰高血糖素分泌增加,减少胰岛素的分泌<sup>[20]</sup>。而胰高血糖素增高和胰岛素缺乏能增多酮体的生成,故SGLT2抑制剂能使能量利用从游离脂肪酸和葡萄糖转移为酮体,酮体尤其是β-羟基丁酸能快速且有效的释放能源以支持心肌做功。心衰时,酮体代谢指数升高,可提高能量代谢效率,并能增加心肌的血流量,从而改善心脏功能<sup>[21]</sup>。此外,有研究发现SGLT2抑制剂能增加支链氨基酸降解,进而为心肌细胞提供替代的能量来源<sup>[22]</sup>。

### 5 维持心肌细胞钠钙平衡

糖尿病和衰竭的心肌细胞中钠离子/氢离子( $\text{Na}^+/\text{H}^+$ )转运蛋白活性升高,导致胞质内 $\text{Na}^+$ 和钙离子( $\text{Ca}^{2+}$ )增加,线粒体中 $\text{Ca}^{2+}$ 含量减少,而线粒体中 $\text{Ca}^{2+}$ 是三磷酸腺苷(ATP)合成和抗氧化酶途径的激活剂。此外,心肌细胞内 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 浓度增加被认为是CVD死亡的早期标志,钙调神经磷酸酶信号传导增强,造成心肌损伤,影响细胞收缩功能。虽然SGLT2受体在心肌组织中的表达尚未明确,但有研究显示恩格列净能够抑制心肌细胞膜上 $\text{Na}^+/\text{H}^+$ 转运蛋白活性以降低衰竭心肌细胞内的 $\text{Na}^+$ 负荷,从而提高线粒体内的 $\text{Ca}^{2+}$ 的浓度,故SGLT2抑制剂能改善线粒体能量代谢并预防氧化应激<sup>[23]</sup>。

### 6 改善心肌供氧

糖尿病患者的肾近端小管因重吸收葡萄糖增加,氧需求量随之增加,导致小管间质缺氧,SGLT2抑制剂通过抑制肾脏对葡萄糖的重吸收,改善间质缺氧状态,恢复间质成纤维细胞合成促红细胞生成素,从而升高血红蛋白浓度<sup>[24]</sup>。而促红细胞生成素和血红蛋白升高能改善组织的供氧,也改善了心脏射血分数和舒张功能。Tong等<sup>[25]</sup>研究发现,中国T2DM患者低水平的红细胞压积与CVD发生风险增加有关。一项临床研究显示,运用卡格列净治疗T2DM患者3个月后,患者左室舒张功能较前改善,在血红蛋白升高的患者中获益尤为明显<sup>[26]</sup>。因此,SGLT2抑制可能通过使促红细胞生成素和血红蛋白合成增多以增强心肌的供氧,从而改善心脏功能。

### 7 抗炎、抗纤维化作用

炎症反应是糖尿病和CVD的主要共同病理改变之一,炎症因子的合成和释放加重了高血压和动脉粥样硬化的发展。同样,心肌纤维化被广泛认为是心衰发展的一个共同的最终途径,长期高糖毒性增加心肌成纤维细胞的活化和增殖,导致心肌重构和心室顺应性下降等病理改变。一项针对心肌梗死大鼠模型的实验表明,SGLT2抑制剂通过激活活性氧和活性氮物质(RONS)介导的信号转导及转录激活因子3(STAT3)信

号通路,增加 M2 巨噬细胞的活化,减少肌成纤维细胞的浸润和胶原的沉积,从而发挥显著的心脏抗纤维化作用,且不受其降糖作用的影响<sup>[27]</sup>。另一研究表明,SGLT2 抑制剂通过减少 Toll 样受体 4 (TLK4)、核因子(NF)- $\kappa$ B、IV 型胶原、白细胞介素(IL)-6 的分泌,从而降低高糖毒性诱导的炎症和纤维化标志物表达<sup>[28]</sup>。由此可见,SGLT2 抑制剂可能通过独立于降糖作用发挥抗炎、抗纤维化作用,从而保护心脏功能。

## 8 降低心外膜脂肪组织

心外膜脂肪位于心包心肌层和内脏层之间的脂肪组织中,心外膜脂肪组织和血管周围脂肪组织分泌的各种脂肪因子是心肌和冠状动脉疾病的危险因素。糖尿病患者因存在胰岛素抵抗导致脂肪分解增加,心肌细胞摄取脂肪酸增加,心外膜脂肪堆积的风险随之升高<sup>[29]</sup>。有临床研究显示,SGLT2 抑制剂能降低 T2DM 患者的心外膜脂肪组织的厚度,且不影响其降糖效果,这提示 SGLT2 抑制剂可能具有预防心血管事件的作用<sup>[30]</sup>。

综上所述,糖尿病的死亡率增加主要与 CVD 并发症有关,如冠状动脉粥样硬化性心脏病和心衰等。SGLT2 抑制剂除了有效的降糖作用外,还通过其独特的作用机制显著降低 CVD 相关的死亡率。因此,美国食品药品监督管理局(FDA)已经批准恩格列净可作为降低慢性心衰患者死亡率和住院风险的快速通道药物,相信其他 SGLT2 抑制剂也会紧随其后。SGLT2 抑制剂是通过多方面来实现心血管保护作用的,当然,SGLT2 抑制剂的其他机制有待进一步探索,期待其更广阔的运用前景。

## 参考文献

- [1] Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030 [J]. *PLoS Med*, 2006, 3(11): e442.
- [2] Ali A, Bain S, Hicks D, et al. SGLT2 inhibitors: cardiovascular benefits beyond HbA1c—translating evidence into practice [J]. *Diabetes Ther*, 2019, 10(5): 1595–1622.
- [3] Matsushita K, Blecker S, Pazin-Filho A, et al. The association of hemoglobin a1c with incident heart failure among people without diabetes: the atherosclerosis risk in communities study [J]. *Diabetes*, 2010, 59(8): 2020–2026.
- [4] de Rosa S, Arcidiacono B, Chiefari E, et al. Type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease: genetic and epigenetic links [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2018, 9:2.
- [5] Kaplan A, Abidi E, El-Yazbi A, et al. Direct cardiovascular impact of SGLT2 inhibitors: mechanisms and effects [J]. *Heart Fail Rev*, 2018, 23(3): 419–437.
- [6] Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(7): 644–657.
- [7] Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(4): 347–357.
- [8] Chilton R, Tikkanen I, Cannon CP, et al. Effects of empagliflozin on blood pressure and markers of arterial stiffness and vascular resistance in patients with type 2 diabetes [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2015, 17(12): 1180–1193.
- [9] Ferrannini E, Baldi S, Frascerra S, et al. Shift to fatty substrate utilization in response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in subjects without diabetes and patients with type 2 diabetes [J]. *Diabetes*, 2016, 65(5): 1190–1195.
- [10] Garg V, Verma S, Connelly K. Mechanistic insights regarding the role of SGLT2 inhibitors and GLP1 agonist drugs on cardiovascular disease in diabetes [J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2019, 62(4): 349–357.
- [11] Brodov Y, Behar S, Boyko V, et al. Effect of the metabolic syndrome and hyperuricemia on outcome in patients with coronary artery disease (from the Bezafibrate Infarction Prevention Study) [J]. *Am J Cardiol*, 2010, 106(12): 1717–1720.
- [12] Bos MJ, Koudstaal PJ, Hofman A, et al. Uric acid is a risk factor for myocardial infarction and stroke: the Rotterdam study [J]. *Stroke*, 2006, 37(6): 1503–1507.
- [13] Maiolino G, Pagnin E, Plebani M, et al. Uric acid and cardiovascular-renal disease risk. Insights from a human model opposite to hypertension [J]. *Int J Cardiol*, 2016, 212: 18–19.
- [14] Lytvyn Y, Škrčić M, Yang GK, et al. Glycosuria-mediated urinary uric acid excretion in patients with uncomplicated type 1 diabetes mellitus [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2015, 308(2): F77–F83.
- [15] Karg MV, Bosch A, Kannenkeril D, et al. SGLT-2-inhibition with dapagliflozin reduces tissue sodium content: a randomised controlled trial [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2018, 17(1): 5.
- [16] Hallow KM, Helmlinger G, Greasley PJ, et al. Why do SGLT2 inhibitors reduce heart failure hospitalization? A differential volume regulation hypothesis [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2018, 20(3): 479–487.
- [17] Verma S, Mazer CD, Fitchett D, et al. Empagliflozin reduces cardiovascular events, mortality and renal events in participants with type 2 diabetes after coronary artery bypass graft surgery: subanalysis of the EMPA-REG OUTCOME<sup>®</sup> randomised trial [J]. *Diabetologia*, 2018, 61(8): 1712–1723.
- [18] Verma S, McMurray JJV. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review [J]. *Diabetologia*, 2018, 61(10): 2108–2117.
- [19] Lopaschuk GD, Ussher JR, Folmes CDL, et al. Myocardial fatty acid metabolism in health and disease [J]. *Physiol Rev*, 2010, 90(1): 207–258.
- [20] Bonner C, Kerr-Conte J, Gmyr V, et al. Inhibition of the glucose transporter SGLT2 with dapagliflozin in pancreatic alpha cells triggers glucagon secretion [J]. *Nat Med*, 2015, 21(5): 512–517.
- [21] Gormsen LC, Svart M, Thomsen HH, et al. Ketone body infusion with 3-hydroxybutyrate reduces myocardial glucose uptake and increases blood flow in humans: a positron emission tomography study [J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(3): e005066.
- [22] Kappel BA, Lehrke M, Schütt K, et al. Effect of empagliflozin on the metabolic signature of patients with type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease [J]. *Circulation*, 2017, 136(10): 969–972.

(下转第 283 页)

科学依据。

本研究构建的新冠疫苗接种不良反应院内急救护理方案具有科学性及可靠性,用于临床应用。但缺乏临床实践效果的分析,研究小组准备下一步在临床应用探讨其应用效果。

#### 参考文献

- [1] 沈俊,严思敏,彭婕.新型冠状病毒肺炎治疗药物的研究进展[J].药学服务与研究,2020,20(2):145-149.  
Shen J, Yan SM, Peng J. Research progress in drugs for Corona virus disease-2019[J]. Pharm Care Res, 2020, 20(2): 145-149.
- [2] 郭晓强. 新冠肺炎疫苗的研发: 机遇与挑战[J]. 科学, 2021, 73(1): 44-48, 4.  
Guo XQ. COVID-19 vaccine development: opportunities and challenges[J]. Science, 2021, 73(1): 44-48, 4.
- [3] World Health Organization. WHO target product profiles for COVID-19 vaccines[R]. Geneva: World Health Organization, 2020.
- [4] 邱晓燕,杨慧莹,颜明明,等.新型冠状病毒疫苗研发进展及其潜在不良反应[J].中国临床药学杂志,2021,30(1):64-72.  
Qiu XY, Yang HY, Yan MM, et al. Research progress of COVID-19 vaccine and its potential adverse reactions[J]. Chin J Clin Pharm, 2021, 30(1): 64-72.
- [5] 徐胜勇,张秋彬,李克莉,等.疫苗接种不良事件紧急处理中国急诊专家共识[J].中国急救医学,2021,2(1):93-100.  
Xu SY, Zhang QB, Li KL, et al. Chinese emergency medicine expert consensus of emergency treatment of adverse vaccination events[J]. Chin J Crit Care Med, 2021(2): 93-100.
- [6] Higgins J P, Green S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0 [DB/OL]. (2011-3-01) [2021-07-16]. <http://www.cochrane-handbook.org>.
- [7] 周静,张业玲,徐丽妃,等.鼻咽癌放疗患者专病护理质量评价指标体系的构建[J].护理学杂志,2020,35(7):31-33.  
Zhou J, Zhang YL, Xu LF, et al. Establishment of nursing quality evaluation index system for nasopharyngeal cancer patients underwent radiotherapy[J]. J Nurs Sci, 2020, 35(7): 31-33.
- [8] 李素云,王培红,喻姣花,等.脊柱骨科护理质量评价指标体系的构建[J].护理学杂志,2018,33(23):57-59.  
Li SY, Wang PH, Yu JH, et al. Construction of a nursing quality appraisal indicator system for spinal department of orthopedics[J]. J Nurs Sci, 2018, 33(23): 57-59.
- [9] 赵香玲. 人员培训与资质准入对院前急救效果的影响[J]. 护理实践与研究, 2017, 14(22): 127-129.  
Zhao XL. Effect of personnel training and qualification admittance on pre-hospital first aid[J]. Nurs Pract Res, 2017, 14(22): 127-129.
- [10] 苏湘芬,张树增,聂岸柳,等.新冠肺炎疫情期间定点医院急诊应急体系的管理实践[J].中国护理管理,2021,21(1):64-68.  
Su XF, Zhang SZ, Nie AL, et al. The application of emergency response system in the emergency department of a designated hospital during the outbreak of COVID-19[J]. Chin Nurs Manag, 2021, 21(1): 64-68.
- [11] 李克莉,张丽娜,叶家楷,等.中国2017年疑似预防接种异常反应监测[J].中国疫苗和免疫,2020,26(1):9-18.  
Li KL, Zhang LN, Ye JK, et al. Surveillance of adverse events following immunization in China, 2017[J]. Chin J Vaccines Immun, 2020, 26(1): 9-18.
- [12] 卫生部办公厅,国家食品药品监督管理局办公室.全国疑似预防接种异常反应监测方案[J].中国疫苗和免疫,2011,17(1):72-82.  
General Office of the Ministry of Health, Office of the State Food and Drug Administration. National surveillance program for suspected vaccination abnormal response [J]. China Vaccines and Immunization, 2011, 17(1): 72-82.

收稿日期:2021-07-16 修回日期:2021-08-19 编辑:李方

(上接第278页)

- [23] Bertero E, Roma LP, Ameri P, et al. Cardiac effects of SGLT2 inhibitors: the sodium hypothesis [J]. Cardiovasc Res, 2018, 114(1): 12-18.
- [24] Sano M, Takei M, Shiraiishi Y, et al. Increased hematocrit during sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor therapy indicates recovery of tubulointerstitial function in diabetic kidneys [J]. J Clin Med Res, 2016, 8(12): 844-847.
- [25] Tong PC, Kong AP, So WY, et al. Hematocrit, independent of chronic kidney disease, predicts adverse cardiovascular outcomes in Chinese patients with type 2 diabetes [J]. Diabetes Care, 2006, 29(11): 2439-2444.
- [26] Matsutani D, Sakamoto M, Kayama Y, et al. Effect of canagliflozin on left ventricular diastolic function in patients with type 2 diabetes [J]. Cardiovasc Diabetol, 2018, 17(1): 73.
- [27] Lee TM, Chang NC, Lin SZ. 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.
- [28] Panchapakesan U, Pegg K, Gross S, et al. Effects of SGLT2 inhibition in human kidney proximal tubular cells—renoprotection in diabetic nephropathy? [J]. PLoS One, 2013, 8(2): e54442.
- [29] Labbé SM, Grenier-Larouche T, Noll C, et al. Increased myocardial uptake of dietary fatty acids linked to cardiac dysfunction in glucose-intolerant humans [J]. Diabetes, 2012, 61(11): 2701-2710.
- [30] Yagi S, Hirata Y, Ise T, et al. Canagliflozin reduces epicardial fat in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. Diabetol Metab Syndr, 2017, 9: 78.

收稿日期:2021-06-03 修回日期:2021-07-20 编辑:石嘉莹