

## · 综述 ·

## 钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂在血管衰老中的作用

廖英宏 庄晓婷 白越 宋春莉

吉林大学第二医院心血管内科, 长春 130000

通信作者: 宋春莉, Email: songchunli@jlu.edu.cn

**【摘要】** 血管衰老是心脑血管疾病的早期病理生理表现, 与心、脑、肾及外周血管疾病等慢性病的发生发展密切相关。钠-葡萄糖共转运蛋白 2 (SGLT2) 抑制剂是一种新型的降糖药, 具有明确的心血管和肾脏保护作用。本文通过总结 SGLT2 抑制剂在血管衰老中的作用及相关机制, 进一步了解 SGLT2 抑制剂对血管衰老的保护作用, 以期将来研究血管衰老及血管衰老相关疾病的干预提供新的思路。

**【关键词】** 钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂; 血管衰老; 动脉僵硬度

**基金项目:** 吉林省新冠脉支架技术科技创新中心 (20190902017TC)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20210715-07038

**Roles of sodium glucose cotransporter 2 inhibitor in vascular aging** Liao Yinghong, Zhuang Xiaoting, Bai Yue, Song Chunli. Department of Cardiology, the Second Hospital of Jilin University, Changchun 130000, China

Corresponding author: Song Chunli, Email: songchunli@jlu.edu.cn

**【Abstract】** Vascular aging is an early pathophysiological manifestation of cardiovascular and cerebrovascular diseases, which is closely related to the occurrence and development of chronic diseases such as heart, brain, kidney and peripheral vascular diseases. Sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor is a new type of hypoglycemic drug with clear cardiovascular and renal protective effects. This review summarizes the roles and mechanisms of SGLT2 inhibitors in vascular aging, which reveals the protective effect of SGLT2 inhibitors on vascular aging, as well as provides new ideas for future research on vascular aging and intervention of vascular aging related diseases.

**【Keywords】** Sodium glucose cotransporter 2 inhibitor; Vascular aging; Vascular stiffness

**Fund program:** Jilin Province New Coronary Stent Technology Innovation Center (20190902017TC)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20210715-07038

血管衰老是人体器官和系统衰老的重要生理和病理基础, 是人群罹患多种慢病的共同发病机制, 以内皮功能障碍、弹性动脉僵硬度增加为主要特征。衰老的血管在形态学上表现为胶原纤维沉积增加、弹性纤维增加且无序、平滑肌细胞排列紊乱和内膜增厚; 在功能上表现为僵硬度增加、对血管舒张因子的敏感性降低、对血管收缩因子的敏感性增加以及血管新生能力降低。血管衰老的机制主要包括炎症反应、氧化/硝化应激、细胞外基质重构、细胞坏死与凋亡、基因组不稳定、DNA 甲基化、miRNA 和线粒体功能障碍、端粒缩短、蛋白质稳态失调、表观遗传改变、内皮祖细胞衰竭、细胞衰老、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白/沉默信息调节因子/5'-磷酸腺苷活化蛋白激酶 (mTOR/SIRT6/AMPK) 营养传导通路以及肾

素-血管紧张素-醛固酮系统 (RAAS) 功能障碍等<sup>[1]</sup>。现有研究发现, 肥胖、静息心率、高血压、糖尿病、高甘油三酯、高胆固醇、高同型半胱氨酸、高尿酸、超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP) 和尿微量白蛋白均与血管衰老息息相关<sup>[1]</sup>。

钠-葡萄糖共转运蛋白 2 (SGLT2) 抑制剂主要通过抑制 SGLT2 的活性, 减少肾脏近曲小管对原尿中葡萄糖的重吸收, 促进尿糖排泄发挥降血糖的作用。此外, SGLT2 抑制剂还可通过提高胰岛素敏感性来降低血糖。现有研究发现, SGLT2 抑制剂还具有减重、降压、调节血脂、降尿酸、降低尿蛋白等控制血管衰老相关危险因素的作用<sup>[2]</sup>。迄今为止, 已获得美国食品药品监督管理局和欧洲药品管理局批准用于临床的 SGLT2 抑制剂有恩格列净 (empagliflozin)、

坎格列净 (canagliflozin)、达格列净 (dapagliflozin) 和艾格列净 (ertugliflozin)。

## 1 SGLT2 抑制剂在血管衰老中的作用及机制

1.1 调节细胞衰老 衰老相关  $\beta$ -半乳糖苷酶 (SA- $\beta$ -gal)、p53、p16、p21 是公认的细胞衰老的生物标记物。Khemais-Benkhaia 等<sup>[3]</sup>研究发现, empagliflozin 可抑制高糖培养的猪冠状动脉内皮细胞中 SA- $\beta$ -gal 活性以及 p53、p21 和 p16 表达水平, 改善高糖诱导的内皮细胞衰老, 但对正常和过氧化氢 ( $H_2O_2$ ) 培养的内皮细胞无此作用。SGLT2 抑制剂不仅可以改善血管内皮细胞衰老, 对延缓血管平滑肌细胞衰老亦有一定作用。衰老的血管平滑肌细胞往往表现为高增殖、高移行以及分泌性改变。有研究表明, empagliflozin 可抑制高糖处理的血管平滑肌细胞中的 DNA 合成, 并以剂量依赖的方式抑制血管平滑肌细胞的增殖<sup>[4]</sup>。还有研究发现, Canagliflozin 可通过活性氧-人核因子 E2 相关因子 2 (ROS-NRF2) 途径刺激血管平滑肌细胞中血红素加氧酶-1 (HO-1) 表达, 抑制血管平滑肌细胞的增殖和迁移<sup>[5]</sup>。最新的一项研究表明, empagliflozin 可抑制白细胞介素 (IL)-17A 诱导的血管平滑肌细胞增殖和迁移<sup>[6]</sup>。由此可以知道, SGLT2 抑制剂可抑制炎症和高糖诱导的血管内皮细胞和血管平滑肌细胞衰老, 但尚缺乏充分的证据证实其对复制性衰老以及  $H_2O_2$  诱导的血管内皮细胞和血管平滑肌细胞衰老的影响。

1.2 抗炎、抗氧化应激 衰老的细胞可表达衰老相关分泌表型 (SASP), 并通过分泌促炎性因子、生长因子、趋化因子、蛋白酶和脂质等一系列细胞因子, 进一步促进细胞衰老。炎症被认为是与衰老相关的内皮功能障碍和血管衰老的主要病理机制。SGLT2 抑制剂可通过调节 SASP 及其他炎性因子发挥抗炎、抗氧化应激作用, 预防内皮功能障碍并改善内皮依赖性血管舒张<sup>[7]</sup>。核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 (NLRP3) 炎症体复合物的集合产生了一种有效的炎症多蛋白, 可以上调 IL-1 $\beta$  和 IL-18, 诱导 IL-1、IL-6、肿瘤坏死因子 (TNF)- $\alpha$ 、前列腺素、干扰素 (IFN)- $\gamma$ 、转化生长因子 (TGF)- $\beta$ 、细胞间黏附分子 (ICAM)-1 和血管细胞黏附分子 (VCAM)-1 表达, 募集单核细胞和巨噬细胞, 诱导内皮细胞凋亡。已有研究发现, SGLT2 抑制剂可抑制 IL-17A 培养的人主动脉平滑肌细胞的氧化应激、NLRP3 表达、含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶 (caspase)-1 激活、IL-1 $\beta$  和 IL-18 分泌<sup>[6]</sup>, 阻止 ICAM-1、VCAM-1 上调<sup>[8]</sup>, 减少 C-C 基序趋化因子 (CCL)-2 和 CCL-5、血管内皮生长因子 (VEGF)、基质金属蛋白酶

(MMP)-2 和 MMP-9 表达<sup>[9]</sup>, 降低成纤维细胞生长因子 (FGF)-21 和血清淀粉样蛋白 A (SAA) 水平<sup>[10]</sup>。

氧化应激是血管衰老的关键驱动力, SGLT2 抑制剂已被证明具有调节机体抗氧化系统的能力。有研究发现, Canagliflozin 可降低糖尿病粥样硬化小鼠主动脉中诱导型一氧化氮合酶 (iNOS) 和还原型辅酶 II (NADPH) 氧化酶亚基等氧化应激相关分子的表达以及尿液中氧化应激标志物 8-羟基脱氧鸟苷 (8-OHdG) 水平<sup>[11]</sup>。有研究证实, empagliflozin 可促进抗氧化因子 NRF2 核转位, 增强 NRF2/抗氧化反应原件 (ARE) 信号, 降低氧化应激水平<sup>[12]</sup>。由此得知, SGLT2 抑制剂可通过多种途径发挥抗炎、抗氧化应激作用, 延缓炎症及氧化应激相关的血管衰老。

1.3 调节血管衰老相关通路 SGLT2 抑制剂还可以通过调节血管衰老相关通路延缓血管衰老的发生与发展。作为血管生理的关键调节因子, 肾素-血管紧张素系统 (RAS) 与血管衰老的发展有关, 阻断 RAS 途径已被证明可延缓血管衰老表型<sup>[13]</sup>。现有研究结果已证实, SGLT2 抑制剂可抑制高糖培养的内皮细胞中血管紧张素转换酶和血管紧张素 II 受体-1 的表达水平, 表明 SGLT2 抑制剂可阻断局部 RAS 的激活<sup>[3]</sup>。营养传感途径 mTOR、AMPK 和 SIRT6 功能失调是血管衰老的重要机制, 三者相互作用, 共同调节血管衰老<sup>[1]</sup>。研究发现, SGLT2 抑制剂可通过增强 SIRT1、AMPK 信号通路, 刺激自噬, 降低细胞内 NLRP3 炎症小体的活性, 抑制肾内血管紧张素原水平的增加, 减少氧化应激, 改善抗氧化防御系统<sup>[14-15]</sup>。据报道, SGLT2 抑制剂还可通过提高酮体水平抑制近端肾小管中 mTOR 复合体 1 (mTORC1) 的激活<sup>[16]</sup>。Klotho 是一种由多种器官表达、具有调节矿物质代谢、RAAS 系统、SIRT1、AMPK、自噬、一氧化氮 (NO) 和胰岛素信号, 以及抗炎、抗氧化等多重作用的抗衰老蛋白<sup>[17]</sup>。Navarro-González 等<sup>[18]</sup>研究表明, SGLT2 抑制剂可增加 2 型糖尿病患者尿液及血液中可溶性 Klotho 水平, SGLT2 抑制剂培养的肾小管细胞 Klotho mRNA 表达水平较对照组明显增加并呈剂量依赖性增加。美国心脏协会在 2020 年发布的一项科学声明指出, SGLT2 抑制剂可通过阻止葡萄糖进入肾细胞, 抑制糖毒性和炎症反应, 避免 Klotho 的下调。这些研究均表明了 SGLT2 抑制剂对 Klotho 的保护作用。NO 由内皮型一氧化氮合酶 (eNOS) 和 iNOS 合成, 具有调节细胞分裂和存活、抗血小板聚集、抗炎、调节线粒体功能和细胞能量代谢、抑制血管平滑肌细胞的

增殖和迁移,介导血管平滑肌舒张功能<sup>[19]</sup>。研究发现,SGLT2 抑制剂可通过激活蛋白激酶 B(Akt),提高 eNOS 磷酸化水平,改善糖尿病小鼠内皮依赖性舒张功能<sup>[2]</sup>。

综上所述,SGLT2 抑制剂可通过抑制 RAS 途径,调节营养传感途径 mTOR、AMPK 和 SIRT1, mTOR, Klotho, NO 信号系统等血管衰老相关信号通路增强自噬、调节炎症反应和氧化应激,改善血管内皮功能障碍及内皮依赖性血管舒张功能。

**1.4 抑制细胞外基质重构** 血管衰老伴随着细胞外基质重构,主要表现为弹性蛋白减少、胶原蛋白合成和晚期糖基化终末产物(AGEs)的增加等,胶原蛋白和弹性蛋白主要受 MMP 调节。现有研究表明,empagliflozin 可抑制糖尿病小鼠心肌细胞中 I 型和 III 型胶原蛋白、 $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白、结缔组织生长因子和 MMP-2 的表达,减弱 TGF- $\beta$ 1 诱导的肌成纤维细胞分化,减轻细胞外基质重塑<sup>[20]</sup>。Rahadian 等<sup>[8]</sup>研究发现,在糖尿病动脉粥样硬化小鼠模型中,Canagliflozin 降低了血浆 AGEs 和 AGEs 受体表达。由此得知,SGLT2 抑制剂对抑制细胞外基质重构具有重要作用。

**1.5 改善动脉僵硬度** 弹性动脉僵硬度增加、顺应性下降是血管衰老的重要特征。目前,临床上主要通过检测脉搏波传导速度(PWV)、颈动脉内膜中层厚度(IMT)、动脉血流介导的血管舒张功能(FMD)和内皮功能来评估血管衰老,并将 PWV 作为判断血管衰老和评估血管衰老严重程度的指标。Papadopoulou 等<sup>[21]</sup>发现,给予 dapagliflozin 治疗的 2 型糖尿病患者,12 周后 24 h PWV 显著下降。应用 empagliflozin 12 个月的 2 型糖尿病患者的 PWV 较治疗前亦显著下降<sup>[22]</sup>。Katakami 等<sup>[23]</sup>对 2 型糖尿病患者进行 104 周的 tofogliflozin 治疗后发现,患者的臂踝-脉搏波传导速度(ba-PWV)较治疗前明显下降,然而颈动脉 IMT 却没有显著差异。但是目前 SGLT2 抑制剂与颈动脉 IMT 的相关研究比较缺乏,仍需大量的临床研究加以证实。现有的研究发现,给予 SGLT2 抑制剂治疗 12 周、6 个月和 12 个月的 2 型糖尿病患者<sup>[24-26]</sup>,FMD 均显著增加,血管内皮功能得到明显改善。最新的一项荟萃分析表明,SGLT2 抑制剂可显著改善 FMD,但却对 PWV 无明显作用<sup>[27]</sup>。综上,目前关于 SGLT2 抑制剂与动脉僵硬度以及血管内皮功能的临床研究结果不完全一致,但大多数结果均提示 SGLT2 抑制剂可显著改善患者的动脉僵硬度以及血管内皮功能,仍需更多的前瞻性临床研究进行验证。

**1.6 其他** 有研究发现,SGLT2 抑制剂还对机体毛细血管数量、肠道微生物具有一定的影响。Zhou 等<sup>[28]</sup>研究发现 empagliflozin 可通过增加微血管密度和减少血管重塑来改善糖尿病小鼠心肌微循环灌注,可能与其提高心脏微血管内皮细胞的存活率,抑制炎症,使基底膜变薄,并减少了胶原纤维有关。更有趣的是,有研究发现肠道菌群失调可诱导血管重塑,肠道菌群代谢产物氧化三甲胺可通过氧化应激加速血管内皮细胞衰老和血管老化<sup>[29]</sup>。SGLT2 抑制剂可减轻高脂饮食引起的肠道微生物群的变化和代谢紊乱,增加高脂饮食小鼠粪便中短链脂肪酸水平,并抑制脂多糖的产生<sup>[30]</sup>。此外,还有研究表明 SGLT2 抑制剂可增加高血压模型小鼠盲肠内容物中短链脂肪酸水平<sup>[10]</sup>。然而,SGLT2 抑制剂是否可通过影响肠道微生物群及相关代谢产物影响血管衰老尚需更多的研究证实。

## 2 总结和展望

综上所述,SGLT2 抑制剂在血管衰老相关危险因素及细胞衰老、炎症、氧化应激、RAS 系统、mTOR/SIRT1/AMPK/Klotho 途径、自噬、NO 信号系统、细胞外基质重构、动脉僵硬度、血管内皮功能等血管衰老相关途径的作用,提示 SGLT2 抑制剂有望成为一种干预血管衰老的药物。SGLT2 抑制剂与血管衰老有着千丝万缕的联系,有望成为一种延缓血管衰老以及防治血管衰老相关疾病的药物,其具体作用及相关机制尚需更多的临床研究加以证实。此外,目前关于 SGLT2 抑制剂与血管功能及结构的相关研究大都是基于糖尿病或高糖、高脂诱导的血管内皮功能障碍及血管衰老模型的研究,更多的临床研究尚有待完善。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参 考 文 献

- [1] Ungvari Z, Tarantini S, Sorond F, et al. Mechanisms of vascular aging, a geroscience perspective: JACC focus seminar [J]. J Am Coll Cardiol, 2020, 75 (8): 931-941. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.11.061.
- [2] Park SH, Farooq MA, Gaertner S, et al. Empagliflozin improved systolic blood pressure, endothelial dysfunction and heart remodeling in the metabolic syndrome ZSF1 rat [J]. Cardiovasc Diabetol, 2020, 19(1): 19. DOI: 10.1186/s12933-020-00997-7.
- [3] Khemais-Benkhiat S, Belcastro E, Idris-Khodja 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. DOI: 10.1111/jcmm.14233.
- [4] Takahashi H, Nomiya T, Terawaki Y, et al. Combined treatment with DPP-4 inhibitor linagliptin and SGLT2 inhibitor empagliflozin improves vascular function in type 2 diabetes mellitus [J]. J Diabetes, 2021, 2021: 1-10. DOI: 10.1155/2021/5523456.



- flozin attenuates neointima formation after vascular injury in diabetic mice [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 18; 100640. DOI: 10.1016/j.bbrep.2019.100640.
- [5] Behnammanesh G, Durante GL, Khanna YP, et al. Canagliflozin inhibits vascular smooth muscle cell proliferation and migration: role of heme oxygenase-1 [J]. *Redox Biol*, 2020, 32; 101527. DOI: 10.1016/j.redox.2020.101527.
  - [6] Sukhanov S, Higashi Y, Yoshida T, et al. The SGLT2 inhibitor empagliflozin attenuates interleukin-17A-induced human aortic smooth muscle cell proliferation and migration by targeting TRAF3IP2/ROS/NLRP3/Caspase-1-dependent IL-1 $\beta$  and IL-18 secretion [J]. *Cell Signal*, 2021, 77; 109825. DOI: 10.1016/j.cellsig.2020.109825.
  - [7] Alshnbari AS, Millar SA, O'sullivan SE, et al. Effect of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on endothelial function: a systematic review of preclinical studies [J]. *Diabetes Ther*, 2020, 11 (9); 1947-1963. DOI: 10.1007/s13300-020-00885-z.
  - [8] Rahadian A, Fukuda D, Salim HM, et al. Canagliflozin prevents diabetes-induced vascular dysfunction in ApoE-deficient mice [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2020, 27 (11); 1141-1151. DOI: 10.5551/jat.52100.
  - [9] 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. DOI: 10.1161/ATVBAHA.119.312659.
  - [10] Herat LY, Magno AL, Rudnicka C, et al. SGLT2 inhibitor-induced sympathoinhibition: a novel mechanism for cardiorenal protection [J]. *JACC Basic Transl Sci*, 2020, 5 (2); 169-179. DOI: 10.1016/j.jacbs.2019.11.007.
  - [11] Sugizaki T, Zhu S, Guo G, et al. Treatment of diabetic mice with the SGLT2 inhibitor TA-1887 antagonizes diabetic cachexia and decreases mortality [J]. *NPJ Aging Mech Dis*, 2017, 3; 12. DOI: 10.1038/s41514-017-0012-0.
  - [12] Li C, Zhang J, Xue M, et al. SGLT2 inhibition with empagliflozin attenuates myocardial oxidative stress and fibrosis in diabetic mice heart [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2019, 18 (1); 15. DOI: 10.1186/s12933-019-0816-2.
  - [13] Wang M, Yin X, Zhang S, et al. Autoantibodies against AT1 receptor contribute to vascular aging and endothelial cell senescence [J]. *Aging Dis*, 2019, 10 (5); 1012-1025. DOI: 10.14336/AD.2018.0919.
  - [14] De Pascalis A, Cianciolo G, Capelli I, et al. SGLT2 inhibitors, sodium and off-target effects: an overview [J]. *J Nephrol*, 2021, 34 (3); 673-680. DOI: 10.1007/s40620-020-00845-7.
  - [15] Packer M. Mechanisms leading to differential hypoxia-inducible factor signaling in the diabetic kidney: modulation by SGLT2 inhibitors and hypoxia mimetics [J]. *Am J Kidney Dis*, 2021, 77 (2); 280-286. DOI: 10.1053/j.ajkd.2020.04.016.
  - [16] Tomita I, Kume S, Sugahara S, et al. SGLT2 inhibition mediates protection from diabetic kidney disease by promoting ketone body-induced mTORC1 inhibition [J]. *Cell Metab*, 2020, 32 (3); 404-419. DOI: 10.1016/j.cmet.2020.06.020.
  - [17] Kale A, Sankritayan H, Anders HJ, et al. Klotho: a possible mechanism of action of SGLT2 inhibitors preventing episodes of acute kidney injury and cardiorenal complications of diabetes [J]. *Drug Discov Today*, 2021, 26 (8); 1963-1971. DOI: 10.1016/j.drudis.2021.04.007.
  - [18] Navarro-González J, Ferri C, Martín-Núñez E, et al. Therapy with sodium-glucose cotransporter type2 inhibitors increases klotho type 2 diabetic patients [J]. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2020, 35 (Supplement\_3); P1008. DOI: 10.1093/ndt/gfaa142. P1008.
  - [19] Ungvari Z, Tarantini S, Kiss T, et al. Endothelial dysfunction and angiogenesis impairment in the ageing vasculature [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2018, 15 (9); 555-565. DOI: 10.1038/s41569-018-0030-z.
  - [20] Verma S, McMurray JJV. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review [J]. *Diabetologia*, 2018, 61 (10); 2108-2117. DOI: 10.1007/s00125-018-4670-7.
  - [21] Papadopoulou E, Loutradis C, Tzatzagou G, et al. Dapagliflozin decreases ambulatory central blood pressure and pulse wave velocity in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial [J]. *J Hypertens*, 2021, 39 (4); 749-758. DOI: 10.1097/HJH.0000000000002690.
  - [22] Ikonidis I, Pavlidis G, Thymis J, et al. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and their combination with glucagon like peptide-1 receptor agonists improve endothelial glycocalyx and arterial stiffness in type-2 diabetes [J]. *European Heart Journal*, 2020, 41 (Supplement\_2); 2376. DOI: 10.1093/ehjci/ehaa946. 2376.
  - [23] Katakami N, Mita T, Yoshii H, et al. Effect of tofogliflozin on arterial stiffness in patients with type 2 diabetes: prespecified sub-analysis of the prospective, randomized, open-label, parallel-group comparative UTOPIA trial [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2021, 20 (1); 4. DOI: 10.1186/s12933-020-01206-1.
  - [24] Lunder M, Janić M, Japelj M, et al. Empagliflozin on top of metformin treatment improves arterial function in patients with type 1 diabetes mellitus [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2018, 17 (1); 153. DOI: 10.1186/s12933-018-0797-6.
  - [25] Sawada T, Uzu K, Hashimoto N, et al. Empagliflozin's ameliorating effect on plasma triglycerides: association with endothelial function recovery in diabetic patients with coronary artery disease [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2020, 27 (7); 644-656. DOI: 10.5551/jat.50807.
  - [26] Sposito AC, Breder I, Soares AAS, et al. Dapagliflozin effect on endothelial dysfunction in diabetic patients with atherosclerotic disease: a randomized active-controlled trial [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2021, 20 (1); 74. DOI: 10.1186/s12933-021-01264-z.
  - [27] Wei R, Wang W, Pan Q, et al. Effects of SGLT-2 Inhibitors on vascular endothelial function and arterial stiffness in subjects with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13; 826604. DOI: 10.3389/fendo.2022.826604.
  - [28] Zhou H, Wang S, Zhu P, et al. Empagliflozin rescues diabetic myocardial microvascular injury via AMPK-mediated inhibition of mitochondrial fission [J]. *Redox Biol*, 2018, 15; 335-346. DOI: 10.1016/j.redox.2017.12.019.
  - [29] Ke Y, Li D, Zhao M, et al. Gut flora-dependent metabolite trimethylamine-N-oxide accelerates endothelial cell senescence and vascular aging through oxidative stress [J]. *Free Radic Biol Med*, 2018, 116; 88-100. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.01.007.
  - [30] Zhang XY, Chen J, Yi K, et al. Phlorizin ameliorates obesity-associated endotoxemia and insulin resistance in high-fat diet-fed mice by targeting the gut microbiota and intestinal barrier integrity [J]. *Gut Microbes*, 2020, 12 (1); 1-18. DOI: 10.1080/19490976.2020.1842990.

(收稿日期: 2021-07-15)