

· 述评 ·



天津市心脏学会高血压和心力衰竭专业委员会主任委员。

专家介绍: 卢成志, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 硕士研究生导师, 国务院特殊津贴专家, 天津名医。现任天津市第一中心医院心血管病中心主任、心脏科主任, 擅长冠心病、高血压、心肌病、心律失常等疑难危重心血管疾病的诊治。率先开展光学相干断层扫描、经皮颈动脉内血栓抽吸及支架术、肥厚型心肌病化学消融治疗、经导管主动脉瓣置换术、左心耳介入封堵术、卵圆孔未闭封堵术、无导线起搏、经皮二尖瓣修补术等多项新技术。获得天津市科技进步二等奖、三等奖。现担任中国医师协会高血压专业委员会常务委员, 天津市医师协会高血压专委会副主任委员, 中国医师协会心血管内科医师分会委员, 中国老年学和老年医学学会心血管分会委员,

钠-葡萄糖共转运蛋白2抑制剂抗内皮细胞衰老: 慢性心血管疾病的潜在治疗靶点



扫描二维码
查看原文

冯佳欣¹, 卢成志²

【摘要】 内皮细胞衰老与慢性心血管疾病密切相关。活性氧(ROS)增加与一氧化氮(NO)减少可导致内皮功能损伤, 进而推动内皮细胞衰老进程。钠-葡萄糖共转运蛋白2(SGLT2)抑制剂可能是近年来治疗衰老相关疾病最有前途的药物之一。本文通过分析、总结相关文献发现, SGLT2抑制剂抗内皮细胞衰老的主要机制是平衡NO及减轻氧化应激, 涉及的信号通路可能有PI3K/Akt/eNOS、AMPK/Akt/eNOS、AMPK、SIRT1、胰岛素样生长因子1(IGF-1)、mTOR、Akt/FOXO、胰岛素/IGF-1/FOXO等, 这将为慢性心血管疾病提供新的治疗靶点。

【关键词】 心血管疾病; 内皮细胞; 细胞衰老; 钠-葡萄糖共转运蛋白2抑制剂; 氧化应激; 一氧化氮; 综述

【中图分类号】 R 54 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2022.00.177

冯佳欣, 卢成志. 钠-葡萄糖共转运蛋白2抑制剂抗内皮细胞衰老: 慢性心血管疾病的潜在治疗靶点[J]. 实用心脑血管病杂志, 2022, 30(7): 1-6. [www.syxnf.net]

FENG J X, LU C Z. SGLT2 inhibitors anti endothelial cell senescence: a potential target for chronic cardiovascular therapy [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2022, 30(7): 1-6.

SGLT2 Inhibitors Anti Endothelial Cell Senescence: a Potential Target for Chronic Cardiovascular Therapy FENG Jiaxin¹, LU Chengzhi²

1. The First Central Clinical School, Tianjin Medical University/Tianjin First Center Hospital, Tianjin 300000, China

2. Department of Cardiology, Tianjin First Center Hospital, Tianjin 300000, China

Corresponding author: LU Chengzhi, E-mail: lucz8@126.com

【Abstract】 Endothelial cell senescence is closely related to chronic cardiovascular diseases. The increase of reactive oxygen species (ROS) and the decrease of nitric oxide (NO) can lead to endothelial cell damage, and then promote the process of endothelial cell senescence. Sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors may be one of the most promising drugs for the treatment of aging related diseases in recent years. Based on the analysis and summary of relevant literature, it is found that the main mechanism of SGLT2 inhibitor against endothelial cell senescence is to balance NO and reduce oxidative stress. The signal pathways involved may include PI3K/Akt/eNOS, AMPK/Akt/eNOS, AMPK, SIRT1, insulin-like growth factor 1 (IGF-1), mTOR, Akt/FOXO, insulin/IGF-1/FOXO, etc., which will provide new therapeutic targets for chronic cardiovascular diseases.

【Key words】 Cardiovascular diseases; Endothelial cell; Cellular senescence; Sodium-glucose transporter 2 inhibitors; Oxidative stress; Nitric oxide; Review

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81970303)

1.300000天津市, 天津医科大学第一中心临床学院 天津市第一中心医院 2.300000天津市第一中心医院心内科

通信作者: 卢成志, E-mail: lucz8@126.com

衰老是生物体结构及功能随着年龄增长而下降的一种生物学现象,其已成为目前人类疾病的主要危险因素,包括糖尿病、癌症、心血管疾病和神经退行性疾病等。因此,衰老机制也成为目前的研究热点,其中内皮细胞衰老与心血管疾病密切相关。钠-葡萄糖共转运蛋白2(sodium-glucose co-transporter 2, SGLT2)抑制剂具有多系统效应,达格列净是2017年在我国上市的首个SGLT2抑制剂,近年来其独立于降糖作用的心血管保护作用引起了研究热潮。众所周知,抗内皮细胞衰老在慢性心血管疾病防治中具有重要作用,而SGLT2抑制剂具有抗内皮细胞衰老作用^[1],但其具体机制尚未完全解释清楚。本文主要综述了SGLT2抑制剂抗内皮细胞衰老的主要机制及信号通路,以期为衰老相关慢性心血管疾病提供新的治疗靶点。

1 内皮细胞衰老机制

衰老是一个多因素影响的过程,包括代谢障碍、全身慢性炎症反应、内皮功能障碍、能量稳态改变、氧化应激、线粒体功能障碍和自噬失调等。但包括心血管疾病在内的大多数疾病均是由氧化应激介导的^[2-3],长时间慢性氧化应激及抗氧化防御系统崩溃会导致细胞功能丧失,尤其是线粒体功能障碍,其将通过低效能量利用产生活性氧(reactive oxygen species, ROS),进而直接导致细胞衰老^[4]。

众所周知,NO产生受内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)活性调节,在衰老过程中,长期慢性氧化应激使eNOS减少、NADPH氧化酶增加,从而导致NO减少,引起内皮功能障碍^[5]。

1.1 氧化应激 ROS是一种高生物活性、短寿命分子,其含有不成对电子。ROS是目前已知的血管功能障碍主要刺激物之一。在心血管系统中,能生成ROS的酶包括NADPH氧化酶、eNOS、线粒体呼吸链酶、细胞色素P450单加氧酶和黄嘌呤氧化酶^[6],其中NADPH氧化酶是血管壁ROS的主要来源^[7],也是已知的ROS专属酶源。ROS随着抗氧化防御能力降低而增加的状态称为氧化应激。

氧化应激可引起内皮细胞DNA、蛋白质和脂质损伤,从而导致其生理活性改变和功能紊乱。因此,氧化应激是冠心病、高血压等多种年龄相关疾病的发病基础。与氧化应激相对抗的是抗氧化系统,主要抗氧化系统有超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、过氧化氢酶(catalase, CAT)、谷胱甘肽过氧化物酶、硫氧还蛋白。在衰老过程中,长时间氧化应激超过抗氧化防御系统,会导致内皮功能障碍。线粒体氧化磷酸化缺陷是衰老的特征之一,其可导致ROS过度释放和DNA损伤^[4];而线粒体DNA损伤将进一步损伤氧化磷酸化,触发恶性循环,促进ROS进一步增多^[8]。除了直接损伤DNA外,ROS还可以激活多聚ADP-核糖聚合

专家点评:

钠-葡萄糖共转运蛋白2(SGLT2)抑制剂是新提出的一种抗内皮细胞衰老药物。本文主要叙述了SGLT2抑制剂抗内皮细胞衰老的两大主要机制:抗氧化应激及纠正一氧化氮失衡,并提出几种可能的信号通路,从分子机制层面解释了SGLT2抑制剂的心血管内皮保护作用,为临床上年龄相关慢性心血管疾病的诊疗提供了新的思路。

酶,导致细胞的烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide, NAD⁺)和ATP耗尽,从而影响线粒体功能,导致内皮细胞坏死^[9]。

去乙酰化酶是抗衰老家族中的重要成员之一,其可以抑制内皮细胞中ROS生成、调节DNA修复机制和防止端粒磨损^[10],对延缓内皮细胞衰老至关重要。其中,SIRT1与去乙酰化作用相关,其可调节核转录因子、共同调节因子和蛋白活性,从而调控基因表达。据报道,SIRT1可以通过去乙酰化作用而增强eNOS活性;此外,SIRT1还可以直接激活大、小动脉中的eNOS,进而调节NO和内皮功能^[11]。因此,开发有效的抗氧化剂是目前的研究重点,这可以保护血管内皮、心肌等组织免受自由基的损伤,具体表现为细胞内ROS降低及内源性抗氧化剂谷胱甘肽、SOD、CAT、SIRT1增加。

1.2 内皮功能障碍 内皮细胞无法维持血管内稳态被称为内皮功能障碍,其以血管扩张和血管收缩失衡为特点^[12]。动脉粥样硬化和高血压是公认的机体衰老的一部分,与心血管疾病风险和死亡风险增加有关;而内皮功能障碍与动脉粥样硬化、高血压密切相关,是已知的导致老年心血管疾病的年龄相关动脉表型之一^[5, 13]。

内皮细胞释放的血管活性因子包括血管舒张因子和血管收缩因子,前者包括内源性NO、前列环素、内皮源性超极化因子,后者包括血栓素A2和内皮素1。其中,内源性NO是一种重要的信号分子,其生物活性降低被认为是内皮功能障碍的标志^[13]。而多数心血管疾病(特别是动脉粥样硬化)的发病始动因素是内皮功能障碍,且随着年龄增长,血管内皮细胞中的炎症因子被逐渐激活,内源性NO逐渐减少,内皮功能障碍成为动脉粥样硬化发展过程中的主要环节^[14]。此外,老年人端粒功能障碍也与内皮功能障碍相关,其主要机制涉及p53介导的细胞周期阻滞^[15]:机体逐渐衰老过程中,端粒损耗导致持续DNA损伤应答,造成肿瘤抑制基因p53被激活,进而激活p21蛋白,抑制细胞周期调控机制中的核心分子——周期蛋白依赖性激酶,进而阻滞细胞周期从G₁期进入S期^[16]。

内皮细胞的生理功能包括调节血液流动、维持血管

壁渗透性、促进血管再生、参与炎症调节、抑制血栓形成等,但其生理功能又受多种病理、生理因素影响,前者包括高糖血症、高脂血症、高血压等,后者包括年龄相关慢性氧化应激等,这些均将导致NO生成减少及利用度降低、内源性收缩因子和舒张因子失衡^[17]。内皮功能障碍可引发一系列改变,包括促进炎症发生、血栓形成、黏附分子表达上调、趋化因子分泌增加、白细胞黏附、低密度脂蛋白氧化、血小板活化及血管平滑肌细胞增殖和迁移等。因此,内皮功能障碍是慢性心血管疾病的早期关键环节,且先于临床症状^[18]。但内皮功能障碍是可逆转的,故不同治疗方案的最终目标是将内皮细胞恢复到健康状态,进而延缓衰老的发生。

2 SGLT2抑制剂抗内皮细胞衰老的主要机制

SGLT2几乎只位于近端肾小管S1段,可实现90%的葡萄糖吸收,但SGLT2抑制剂确具有更广泛的系统效应^[19],其被证实是一种新型的具有心血管保护作用的降糖药物,且心血管保护作用独立于降糖作用^[20-22]。

SGLT2抑制剂抗内皮细胞衰老涉及多种机制,包括减轻氧化应激、平衡NO、抑制慢性炎症及年龄相关的动脉粥样硬化等,而上述病理生理过程又相互影响,其中氧化应激及NO失衡是导致内皮细胞衰老的主要机制。既往研究表明,SGLT2抑制剂的心血管保护作用涉及抗氧化应激及纠正NO失衡^[20-22]。动物与细胞实验结果也显示,SGLT2抑制剂与卡路里限制(calorie restriction, CR)模型具有类似效果^[1, 23-24],这为抗内皮细胞衰老提供了治疗思路:SGLT2抑制剂可能通过平衡NO及减轻氧化应激来保护内皮细胞,甚至逆转内皮功能障碍,从而达到延缓内皮细胞衰老的目的。

3 SGLT2抑制剂抗内皮细胞衰老的主要信号通路

3.1 PI3K/Akt/eNOS、AMPK/Akt/eNOS信号通路

PI3K家族是一种由磷酸肌醇特异性催化的激酶,分为I、II、III型。AMPK即AMP依赖的蛋白激酶,其作为调控能量稳态的重要激酶,是生物能量代谢调节的关键分子,同时,AMPK也是一个参与多种信号传导通路的关键蛋白。Akt是一种丝氨酸/苏氨酸激酶,可分为蛋白激酶 α 、 β 、 γ 3种类型,其是PI3K及AMPK的一个重要下游靶点。Akt被磷酸化激活后可作用于下游靶蛋白Bad、caspase-9、糖原合酶激酶-3 β 、雷帕霉素和eNOS等靶点^[25]。因此,Akt在细胞增殖、凋亡和自噬过程中起重要作用^[26]。

据报道,阻断PI3K/Akt信号通路可导致人内皮细胞中NO释放减少,此外,在培养内皮细胞中,eNOS磷酸化也与PI3K/Akt信号通路有关,过表达AKT Myr突变体增加了eNOS磷酸化水平和NO产生^[27]。研究表明,卡格列净可通过激活AMPK/Akt/eNOS信号通路来保护内皮细胞免受氧化应激损伤^[28],该信号通路在预防心血管

疾病中具有血管保护作用。上述研究表明,NO在PI3K/Akt/eNOS、AMPK/Akt/eNOS信号通路中起重要作用,而NO又是内皮细胞功能的重要指标。NO浓度和活性降低,会导致细胞内游离Ca²⁺浓度增加,进而导致血管收缩、细胞通透性改变、血管内皮功能障碍,从而加速动脉粥样硬化等。因此,Akt被PI3K或AMPK激活,进而磷酸化eNOS,促进内源性NO合成和释放,从而起到血管内皮保护作用^[29]。研究表明,恩格列净和达格列净可以恢复NO的生物利用度,从而改善内皮功能^[30],且SGLT2抑制剂均可以阻止内皮功能障碍的发展^[14]。另外,SGLT2抑制剂还可以逆转内皮细胞衰老基因上调,进一步减轻内皮功能障碍^[31-32]。

3.2 AMPK、SIRT1信号通路

研究表明,SGLT2抑制剂能够激活能量传感器AMPK、SIRT1信号通路,进而改善线粒体氧化功能^[33];卡格列净和依帕列净可通过磷酸化AMPK而激活AMPK信号通路,减轻炎症反应及氧化应激,且有利于逆转代谢综合征^[34-35]。SIRT1是另一个能量传感器,能被NAD⁺激活,也能与AMPK相互激活,可以去乙酰化并激活转录因子,如过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅助活化因子1 α 、线粒体转录因子A和核因子E2相关因子2(nuclear factor-erythroid 2-related factor-2, NRF2)。其中NRF2不仅可以促进线粒体功能,还具有较强的抗氧化活性,可增加细胞对氧化应激的抗性^[36];其是一种氧化还原敏感转录因子,被认为可介导CR的部分促长寿效应^[37],其被AMPK和SIRT1激活,在核易位后与小Maf蛋白结合形成异二聚体,并与抗氧化反应元件结合,进而促进各种抗氧化蛋白表达,如SOD、CAT、血红素氧化酶1和谷胱甘肽等^[38]。因此,促进NRF2核易位,增强NRF2/ARE信号通路,可以减轻氧化应激^[39]。研究表明,依帕列净除了促进AMPK上调外,还可以直接激活NRF2,增加抗氧化剂血红素氧化酶1水平,从而减轻氧化应激^[39];另外,FOXO3转录因子也可被AMPK和SIRT1激活,从而靶向调节抗应激相关基因^[40]。

3.3 IGF-1、mTOR信号通路

高胰岛素水平可激活胰岛素样生长因子1(insulin-like growth factor 1, IGF-1)受体,胰岛素/IGF-1信号通路(insulin/IGF-1 signalling, IIS)可通过p53介导ROS的产生^[41],并诱导细胞衰老;此外,IIS还可以不依赖氧化应激,通过抑制PI3K和SIRT1而介导p53-p21通路,使细胞周期停滞,进而诱导细胞衰老^[42]。NRF-2与线粒体功能密切相关,且其受包括mTOR信号通路在内的多种信号通路调节。

研究表明,SGLT2抑制剂可以下调IGF-1、抑制mTOR信号通路激活,促进细胞修复,从而增强细胞应激抗性,延缓细胞衰老^[21, 34];此外,SGLT2抑制剂还可以调节缺氧诱导因子(hypoxia inducible factor,

HIF)-2 α /HIF-1 α 信号通路^[43-44]。SUGIZAKI等^[45]研究表明,与接受胰岛素处理的小鼠相比,接受SGLT2抑制剂处理的小鼠氧化应激标志物如尿8-羟基-2-脱氧鸟苷明显减少,而抗氧化酶锰-SOD和CAT则明显增加,脂肪细胞衰老标志物p16-INK4a和衰老细胞数量也明显下降。此外,SGLT2抑制剂通过抑制mTOR信号通路激活,还能促进NRF2核易位,NRF2/ARE信号通路被激活后表现为抗氧化蛋白表达增加、氧化应激减轻^[46-47]。

3.4 Akt/FOXO、胰岛素/IGF-1/FOXO信号通路 FOXO是Akt信号通路及IIS的下游靶点,具有抗氧化应激能力^[48],在延缓内皮细胞衰老中起关键作用^[38]。目前,尚无直接证据表明,SGLT2抑制剂对FOXO3基因产生作用,但FOXO3活性的相关调控通路提供了部分间接证据:(1)在CR状态下(如使用SGLT2抑制剂),抑制IIS激活可减轻FOXO3的抑制情况^[49]。(2)AMPK可以激活FOXO3,靶向调节抗应激相关基因^[42]。(3)在CR状态下(如使用SGLT2抑制剂),BOHB上调可以导致组蛋白高乙酰化^[50],从而诱导FOXO3表达,最终减轻氧化性损伤^[42];此外,直接输注BOHB也可以通过诱导FOXO3表达而防止缺血-再灌注损伤^[50]。(4)SGLT2抑制剂可以通过SIRT1调控FOXO3转录活性,以防止缺氧诱导的线粒体氧化损伤。因此,FOXO作为SGLT2抑制剂延缓寿命的潜在下游靶点,有很大的研究空间。

3.5 其他 在靶器官中,ROS可促进促纤维化因子的产生,如转化生长因子(transforming growth factor, TGF)- β ,而TGF- β 可以介导细胞外基质积累,导致年龄相关的心肌、肾纤维化、动脉粥样硬化。既往研究报道,卡格列净可以促使TGF- β 正常表达,进而抑制细胞外基质的积累,且不依赖降糖作用^[39, 51];鲁格列净可抑制细胞间黏附分子1(intercellular adhesion molecule 1, ICAM-1)、IL-1 β 、IL-6和肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)表达^[52];鲁格列净可以减少巨噬细胞在血管周围脂肪组织中的积累,并减少新内膜增生^[53];恩格列净可降低CD68、MCP-1、ICAM-1、TNF- α 和NADPH氧化酶表达水平,从而改善内皮功能^[54];恩格列净可以通过抑制人内皮细胞中的炎症/NHE/[Na⁺]_c/ROS信号通路而减轻氧化应激^[55]。

4 小结与展望

内皮细胞衰老是一个涉及氧化应激、NO失衡及炎症等多条信号通路及相关蛋白的复杂生理过程,且多种信号通路间又相互联系。目前,SGLT2抑制剂抗内皮细胞衰老研究主要集中在单一方面,各信号通路分子间的横向研究较少。与其他CR模型如二甲双胍、雷帕霉素、白藜芦醇和NAD⁺前体^[56-57]相比,SGLT2抑制剂可能是治疗衰老相关疾病最有前途的药物,其通过调节多

种信号通路而减轻氧化应激、DNA损伤、炎症反应及减少终末器官纤维化、改善内皮功能,进而发挥抗内皮细胞衰老及心血管保护作用^[14, 19, 58-60]。

作者贡献:冯佳欣进行文章的构思与设计,文献/资料收集、整理,撰写、修订论文;卢成志进行文章的可行性分析,负责文章的质量控制及审校,并对文章整体负责、监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] 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. DOI: 10.1210/endo/bqab079.
- [2] GUZIK T J, TOUYZ R M. Oxidative stress, inflammation, and vascular aging in hypertension [J]. *Hypertension*, 2017, 70 (4): 660-667. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.07802.
- [3] BUTTERFIELD D A, HALLIWELL B. Oxidative stress, dysfunctional glucose metabolism and Alzheimer disease [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2019, 20 (3): 148-160. DOI: 10.1038/s41583-019-0132-6.
- [4] SUN N, YOULE R J, FINKEL T. The mitochondrial basis of aging [J]. *Mol Cell*, 2016, 61 (5): 654-666. DOI: 10.1016/j.molcel.2016.01.028.
- [5] DONATO A J, MORGAN R G, WALKER A E, et al. Cellular and molecular biology of aging endothelial cells [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2015, 89 (Pt B): 122-135. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2015.01.021.
- [6] SU J B. Vascular endothelial dysfunction and pharmacological treatment [J]. *World J Cardiol*, 2015, 7 (11): 719-741. DOI: 10.4330/wjc.v7.i11.719.
- [7] MORAWIETZ H. Endothelial NADPH oxidases: friends or foes? [J]. *Basic Res Cardiol*, 2011, 106 (4): 521-525.
- [8] QIU H W, SCHLEGEL V. Impact of nutrient overload on metabolic homeostasis [J]. *Nutr Rev*, 2018, 76 (9): 693-707. DOI: 10.1093/nutrit/nuy023.
- [9] MORALES J, LI L S, FATTAH F J, et al. Review of poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) mechanisms of action and rationale for targeting in cancer and other diseases [J]. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*, 2014, 24 (1): 15-28. DOI: 10.1615/critrevukaryotgenexpr.2013006875.
- [10] IMAI S I, GUARENTE L. It takes two to tango: NAD⁺ and sirtuins in aging/longevity control [J]. *NPJ Aging Mech Dis*, 2016, 2: 16017. DOI: 10.1038/npjamd.2016.17.
- [11] CHANG H C, GUARENTE L. SIRT1 and other sirtuins in metabolism [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2014, 25 (3): 138-145. DOI: 10.1016/j.tem.2013.12.001.
- [12] DANEMAN R, PRAT A. The blood-brain barrier [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2015, 7 (1): a020412.
- [13] WU S L, JIN C, LI S S, et al. Aging, arterial stiffness, and blood pressure association in Chinese adults [J].

- Hypertension, 2019, 73 (4) : 893–899.DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12396.
- [14] WEI R, WANG W H, 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.
- [15] MORGAN R G, IVES S J, LESNIEWSKI L A, et al.Age-related telomere uncapping is associated with cellular senescence and inflammation independent of telomere shortening in human arteries [J].Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2013, 305 (2) : H251–258.DOI: 10.1152/ajpheart.00197.2013.
- [16] CULERRIER R, CARRAZ M, MANN C, et al.MSK1 triggers the expression of the INK4A/ARF locus in oncogene-induced senescence [J].Mol Biol Cell, 2016, 27 (17) : 2726–2734. DOI: 10.1091/mbc.E15-11-0772.
- [17] JAMWAL S, SHARMA S.Vascular endothelium dysfunction: a conservative target in metabolic disorders [J].Inflamm Res, 2018, 67 (5) : 391–405.DOI: 10.1007/s00011-018-1129-8.
- [18] MEMBERS A F, WINDECKER S, KOLH P, et al.2014 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization: the task force on myocardial revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) [J].Eur Heart J, 2014, 35 (37) : 2541–2619.DOI: 10.1093/eurheartj/ehu278.
- [19] LIU Z H, MA X X, ILYAS I, et al.Impact of sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors on atherosclerosis: from pharmacology to pre-clinical and clinical therapeutics [J].Theranostics, 2021, 11 (9) : 4502–4515.DOI: 10.7150/thno.54498.
- [20] 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1911303.
- [21] PACKER M, ANKER S D, BUTLER J, et al.Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure [J].N Engl J Med, 2020, 383 (15) : 1413–1424.DOI: 10.1056/NEJMoa2022190.
- [22] HEERSPINK H J L, STEFÁNSSON B V, CORREA-ROTTER R, et al.Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease [J].N Engl J Med, 2020, 383 (15) : 1436–1446.DOI: 10.1056/NEJMoa2024816.
- [23] INGRAM D K, DE CABO R.Calorie restriction in rodents: caveats to consider [J].Ageing Res Rev, 2017, 39: 15–28.DOI: 10.1016/j.arr.2017.05.008.
- [24] HWANGBO D S, LEE H Y, ABOZAIID L S, et al.Mechanisms of lifespan regulation by calorie restriction and intermittent fasting in model organisms [J].Nutrients, 2020, 12 (4) : E1194.DOI: 10.3390/nu12041194.
- [25] LI P, GUO X, LEI P P, et al.PI3K/Akt/uncoupling protein 2 signaling pathway may be involved in cell senescence and apoptosis induced by angiotensin II in human vascular endothelial cells [J].Mol Biol Rep, 2014, 41 (10) : 6931–6937.DOI: 10.1007/s11033-014-3580-0.
- [26] HASAN R, LASKER S, HASAN A, et al.Canagliflozin ameliorates renal oxidative stress and inflammation by stimulating AMPK–Akt–eNOS pathway in the isoprenaline-induced oxidative stress model [J].Sci Rep, 2020, 10 (1) : 14659.DOI: 10.1038/s41598-020-71599-2.
- [27] SUI X Q, XU Z M, XIE M B, et al.Resveratrol inhibits hydrogen peroxide-induced apoptosis in endothelial cells via the activation of PI3K/Akt by miR-126 [J].J Atheroscler Thromb, 2014, 21 (2) : 108–118.DOI: 10.5551/jat.19257.
- [28] TOWNSEND R R, MACHIN I, REN J, et al.Reductions in mean 24-hour ambulatory blood pressure after 6-week treatment with canagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension [J].J Clin Hypertens (Greenwich), 2016, 18 (1) : 43–52.DOI: 10.1111/jch.12747.
- [29] HOHMANN N, XIA N, STEINKAMP-FENSKE K, et al.Estrogen receptor signaling and the PI3K/Akt pathway are involved in betulinic acid-induced eNOS activation [J].Molecules, 2016, 21 (8) : E973.DOI: 10.3390/molecules21080973.
- [30] HOGAN M F, HACKNEY D J, APLIN A C, et al.SGLT2-i improves markers of islet endothelial cell function in db/db diabetic mice [J].J Endocrinol, 2021, 248 (2) : 95–106.DOI: 10.1530/JOE-20-0354.
- [31] PARK S H, BELCASTRO E, HASAN H, et al.Angiotensin II-induced upregulation of SGLT1 and 2 contributes to human microparticle-stimulated endothelial senescence and dysfunction: protective effect of gliflozins [J].Cardiovasc Diabetol, 2021, 20 (1) : 65.DOI: 10.1186/s12933-021-01252-3.
- [32] DE MORTANGES A P, SALVADOR D Jr, LAIMER M, et al.The role of SGLT2 inhibitors in atherosclerosis: a narrative mini-review [J].Front Pharmacol, 2021, 12: 751214.DOI: 10.3389/fphar.2021.751214.
- [33] CHAU M D L, GAO J P, YANG Q, et al.Fibroblast growth factor 21 regulates energy metabolism by activating the AMPK–SIRT1–PGC-1alpha pathway [J].Proc Natl Acad Sci USA, 2010, 107 (28) : 12553–12558.DOI: 10.1073/pnas.1006962107.
- [34] PAPANPOLI D, BOULAY K, KAZAK L, et al.mTOR as a central regulator of lifespan and aging [J].F1000Res, 2019, 8: F1000 Faculty Rev-998.DOI: 10.12688/f1000research.17196.1.
- [35] ANDREADOU I, BELL R M, BØTKER H E, et al.SGLT2 inhibitors reduce infarct size in reperfused ischemic heart and improve cardiac function during ischemic episodes in preclinical models [J].Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2020, 1866 (7) : 165770.DOI: 10.1016/j.bbadis.2020.165770.
- [36] ILLÁN-GÓMEZ F, GONZÁLVEZ-ORTEGA M, OREA-SOLER I, et al.Obesity and inflammation: change in adiponectin, C-reactive protein, tumour necrosis factor- α and interleukin-6

- after bariatric surgery [J]. *Obes Surg*, 2012, 22 (6) : 950–955. DOI: 10.1007/s11695-012-0643-y.
- [37] MARTÍN-MONTALVO A, VILLALBA J M, NAVAS P, et al. NRF2, cancer and calorie restriction [J]. *Oncogene*, 2011, 30 (5) : 505–520. DOI: 10.1038/onc.2010.492.
- [38] DA COSTA R M, RODRIGUES D, PEREIRA C A, et al. Nrf2 as a potential mediator of cardiovascular risk in metabolic diseases [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 382. DOI: 10.3389/fphar.2019.00382.
- [39] LI C G, 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.
- [40] KUME S, UZU T, HORIIKE K, et al. Calorie restriction enhances cell adaptation to hypoxia through Sirt1-dependent mitochondrial autophagy in mouse aged kidney [J]. *J Clin Invest*, 2010, 120 (4) : 1043–1055. DOI: 10.1172/JCI41376.
- [41] HANDAYANINGSIH A E, TAKAHASHI M, FUKUOKA H, et al. IGF-1 enhances cellular senescence via the reactive oxygen species-p53 pathway [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 425 (2) : 478–484. DOI: 10.1016/j.bbrc.2012.07.140.
- [42] TRAN D, BERGHOLZ J, ZHANG H B, et al. Insulin-like growth factor-1 regulates the SIRT1-p53 pathway in cellular senescence [J]. *Aging Cell*, 2014, 13 (4) : 669–678.
- [43] BESSHO R, TAKIYAMA Y, TAKIYAMA T, et al. Hypoxia-inducible factor-1 α is the therapeutic target of the SGLT2 inhibitor for diabetic nephropathy [J]. *Sci Rep*, 2019, 9 (1) : 14754. DOI: 10.1038/s41598-019-51343-1.
- [44] CAI T, KE Q Q, FANG Y, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibition suppresses HIF-1 α -mediated metabolic switch from lipid oxidation to glycolysis in kidney tubule cells of diabetic mice [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11 (5) : 390. DOI: 10.1038/s41419-020-2544-7.
- [45] SUGIZAKI T, ZHU S 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.
- [46] ANTIKAINEN H, DRISCOLL M, HASPEL G, et al. TOR-mediated regulation of metabolism in aging [J]. *Aging Cell*, 2017, 16 (6) : 1219–1233. DOI: 10.1111/ace1.12689.
- [47] SONG C, HEPING H F, SHEN Y S, et al. AMPK/p38/Nrf2 activation as a protective feedback to restrain oxidative stress and inflammation in microglia stimulated with sodium fluoride [J]. *Chemosphere*, 2020, 244: 125495. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2019.125495.
- [48] KOMATSU T, PARK S, HAYASHI H, et al. Mechanisms of calorie restriction: a review of genes required for the life-extending and tumor-inhibiting effects of calorie restriction [J]. *Nutrients*, 2019, 11 (12) : E3068. DOI: 10.3390/nu11123068.
- [49] STEFANETTI R J, VOISIN S, RUSSELL A, et al. Recent advances in understanding the role of FOXO3 [J]. *F1000Res*, 2018, 7: F1000FacultyRev-F1000Faculty1372. DOI: 10.12688/f1000research.15258.1.
- [50] TAJIMA T, YOSHIFUJI A, MATSUI A, et al. B-hydroxybutyrate attenuates renal ischemia-reperfusion injury through its anti-pyrototic effects [J]. *Kidney Int*, 2019, 95 (5) : 1120–1137. DOI: 10.1016/j.kint.2018.11.034.
- [51] DAY E A, FORD R J, LU J H, et al. The SGLT2 inhibitor canagliflozin suppresses lipid synthesis and interleukin-1 beta in ApoE deficient mice [J]. *Biochem J*, 2020, 477 (12) : 2347–2361. DOI: 10.1042/BCJ20200278.
- [52] 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. DOI: 10.3390/ijms18081704.
- [53] MORI Y, TERASAKI M, HIROMURA M, et al. Luseogliflozin attenuates neointimal hyperplasia after wire injury in high-fat diet-fed mice via inhibition of perivascular adipose tissue remodeling [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2019, 18 (1) : 143. DOI: 10.1186/s12933-019-0947-5.
- [54] GANBAATAR B, FUKUDA D, SHINOHARA M, et al. Empagliflozin ameliorates endothelial dysfunction and suppresses atherogenesis in diabetic apolipoprotein E-deficient mice [J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 875: 173040. DOI: 10.1016/j.ejphar.2020.173040.
- [55] UTHMAN L, LI X L, BAARTSCHEER A, et al. Empagliflozin reduces oxidative stress through inhibition of the novel inflammation/NHE/ [Na⁺] c/ROS-pathway in human endothelial cells [J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 146: 112515. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.112515.
- [56] WANG C Y, CHEN B W, FENG Q, et al. Clinical perspectives and concerns of metformin as an anti-aging drug [J]. *Aging Med (Milton)*, 2020, 3 (4) : 266–275. DOI: 10.1002/agm2.12135.
- [57] LI J, ZHANG C X, LIU Y M, et al. A comparative study of anti-aging properties and mechanism: resveratrol and calorie restriction [J]. *Oncotarget*, 2017, 8 (39) : 65717–65729. DOI: 10.18632/oncotarget.20084.
- [58] LI X L, RÖMER G, KERINDONGO R P, et al. Sodium glucose co-transporter 2 inhibitors ameliorate endothelium barrier dysfunction induced by cyclic stretch through inhibition of reactive oxygen species [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22 (11) : 6044. DOI: 10.3390/ijms22116044.
- [59] NASHAWI M, AHMED M S, AMIN T, et al. Cardiovascular benefits from SGLT2 inhibition in type 2 diabetes mellitus patients is not impaired with phosphate flux related to pharmacotherapy [J]. *World J Cardiol*, 2021, 13 (12) : 676–694. DOI: 10.4330/wjcv13.i12.676.
- [60] LAMACCHIA O, SORRENTINO M R. Diabetes mellitus, arterial stiffness and cardiovascular disease: clinical implications and the influence of SGLT2i [J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2021, 19 (2) : 233–240. DOI: 10.2174/1570161118666200317150359.

(收稿日期: 2022-03-15; 修回日期: 2022-06-01)

(本文编辑: 谢武英)