doi:10.13362/j.jpmed.202303008　文章编号:2096-529X(2023)03-0223-05

长期服用达格列净对糖尿病患者交感神经活性的影响及其机制

张敏[1,2]　邹林海[1]　杨丽丽[3]　徐春雪[1]　冀立霞[1]

(1　青岛大学医学部药学院,山东 青岛　266073;　2　菏泽市牡丹人民医院临床药学科;　3　青岛大学附属医院中医院门诊)

[摘要]　**目的**　探讨长期服用达格列净对糖尿病患者交感神经活性的影响及其机制。**方法**　选取菏泽市牡丹人民医院 2021 年 6 月—2022 年 7 月收治的 100 例 2 型糖尿病患者,接受常规治疗(二甲双胍或阿卡波糖)者为糖尿病组(50 例),常规治疗基础上加用达格列净(10 mg,每天 1 次)治疗者为达格列净组(50 例),两组均治疗 3 个月,收集治疗前后两组患者的体质量、体质量指数(BMI)、糖代谢、胰岛功能、肾功能、心功能等指标的资料,检测患者治疗前后血清交感神经活性,分析患者交感神经活性与达格列净心、肾及胰岛保护作用的关系。**结果**　治疗结束时,两组患者体质量、糖代谢、胰岛功能、心功能指标治疗前后差值比较,差异均有显著性($t=-5.57\sim4.65$,$P<0.05$),两组患者治疗前后肾功能、交感神经活性比较,差异均有显著性($Z=-7.02\sim-4.38$,$P<0.05$)。相关性分析提示,达格列净组患者血清酪氨酸羟化酶(TH)与胰岛功能、肾功能、心功能指标呈正相关($r=0.29\sim0.31$,$P<0.05$);多元线性回归提示,两组患者胰岛功能与糖代谢指标相关($\beta=-2.15\sim-1.40$,$t=-2.95\sim-2.23$,$P<0.05$);糖尿病组肾功能、心功能与糖代谢指标相关($\beta=0.92$、0.65,$t=2.42$、2.51,$P<0.05$);达格列净组胰岛功能、肾功能、心功能与交感神经活性指标相关($\beta=-0.01\sim0.01$,$t=-2.29\sim2.92$,$P<0.05$)。治疗结束时达格列净组 30～39 岁与 60～69 岁患者比较,血清去甲肾上腺素(NE)水平治疗前后差值比较差异有显著性($P<0.05$)。**结论**　T2DM 患者长期服用达格列净可抑制其升高的交感神经活性,且与其心、肾和胰岛功能保护作用间存在相关性。

[关键词]　糖尿病,2 型;肾上腺皮质激素类;交感神经系统;肾;心脏;胰岛素;治疗结果

[中图分类号]　R587.1　　[文献标志码]　A

EFFECTS OF LONG-TERM DAPAGLIFLOZIN ADMINISTRATION ON SYMPATHETIC NERVOUS ACTIVITY IN PATIENTS WITH DIABETES AND UNDERLYING MECHANISM

ZHANG Min, *ZOU Linhai*, *YANG Lili*, *XU Chunxue*, *JI Lixia*

(Department of Pharmacy, Faculty of Medicine, Qingdao University, Qingdao 266073, China)

[**ABSTRACT**]　***Objective***　To investigate the effect of long-term dapagliflozin administration on sympathetic nervous activity in patients with diabetes and the underlying mechanism.　***Methods***　We included 100 patients with type 2 diabetes admitted to Heze Mudan People's Hospital from June 2021 to July 2022. They were divided into diabetes group (50 cases) and dapagliflozin group (50 cases). The diabetes group received conventional treatment (metformin or acarbose), while the dapagliflozin group received conventional treatment plus dapagliflozin (10 mg, once daily). Both groups were treated for three months. We collected clinical data on body mass, body mass index, glucose metabolism, pancreatic islet function, renal function, cardiac function, and serum sympathetic nervous activity before and after treatment. The relationship between sympathetic activity and the protective effects of dapagliflozin on cardiac, renal and islet functions was analyzed.　***Results***　The two groups significantly differed in the differences in body mass, glucose metabolism, pancreatic islet function, and cardiac function ($t=-5.57-4.65$, $P<0.05$) and renal function, sympathetic activity indicators ($Z=-7.02--4.38$, $P<0.05$) before and after treatment. The correlation analysis showed that serum tyrosine hydroxylase was positively correlated with pancreatic islet function, renal function, and cardiac function indicators in the dapagliflozin group ($r=0.29-0.31$, $P<0.05$). The multiple linear regression analysis revealed that islet function was correlated with glucose metabolism in both groups ($\beta=-2.15--1.40$, $t=-2.95--2.23$, $P<0.05$); renal function and cardiac function were correlated with glucose metabolism in the diabetes group ($\beta=0.92$, 0.65, $t=2.42$, 2.51, $P<0.05$); islet function, renal function, and cardiac function were correlated with sympathetic activity in the dapagliflozin group ($\beta=-0.01-0.01$, $t=-2.29-2.92$, $P<0.05$). In the dapagliflozin group, the difference in serum norepinephrine level before and after treatment was significantly different between the patients aged 30－39 years and those aged 60－69 years ($P<0.05$).　***Conclusion***　Long-term dapagliflozin administration can inhibit increased sympathetic nervous activity in patients with type 2 diabetes, which is related to its protective effects on cardiac, renal, and pancreatic islet functions.

[**KEY WORDS**]　Diabetes mellitus, type 2; Adrenal cortex hormones; Sympathetic nervous system; Kidney; Heart; Insulin; Treatment outcome

2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus,T2DM)是慢性肾病和心血管疾病的重要危险因素,其中肥胖、代谢综合征会缓慢激活机体交感神经活性,而持

[收稿日期]　2023-01-13;　[修订日期]　2023-03-26

[基金项目]　国家自然科学基金面上项目(82270847)

[通讯作者]　冀立霞,Email:lixiaji@163.com

续的交感神经活性增强又会进一步加剧 T2DM 患者心功能和肾功能损伤[1]。钠-葡萄糖共转运蛋白(SGLT)-2 抑制剂达格列净是一种新型降糖药物，心血管结局研究发现其不仅可降低心力衰竭患者心血管死亡和再住院风险，而且可以保护患者的肾脏功能[2-3]。达格列净对 T2DM 患者的心肾保护作用机制尚不明确，但实验发现，达格列净可抑制高脂饮食猪的交感神经活性[4]，在临床试验中达格列净的心肾保护作用与抑制交感神经活性关系尚不明确。血清去甲肾上腺素(NE)和酪氨酸羟化酶(TH)水平可体现交感神经活性[5]。本研究通过比较 T2DM 患者服用达格列净后血清 NE、TH 水平的变化，分析血清 NE、TH 与糖代谢、胰岛功能及心肾功能等指标的关系，为阐明达格列净的心肾保护作用与抑制交感神经活性相关性提供数据参考。

1　资料与方法

1.1　一般资料

纳入 2021 年 6 月—2022 年 7 月菏泽市牡丹人民医院收治的 100 例 18 岁以上 T2DM 患者为研究对象，所有的患者均符合《中国 2 型糖尿病防治指南》[6]中的诊断要求。排除标准：①伴有各种感染性疾病以及其他心脏、肾脏疾病者，②近期曾发生过高渗性昏迷及糖尿病酮症酸中毒者，③使用过血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂(ARB)类药物或血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)药物者。根据治疗方案不同分为两组，糖尿病组(50 例)为接受常规降糖药物(二甲双胍或阿卡波糖)治疗者，达格列净组(50 例)为常规治疗基础上加用达格列净(10 mg，每天 1 次)治疗者，治疗时间均为 3 个月。所有患者又根据年龄分为 30～39 岁亚组、40～49 岁亚组、50～59 岁亚组、60～70 岁亚组。

收集所有患者治疗前和治疗结束时的临床资料，包括：①患者的身高、体质量以及体质量指数(BMI)等一般临床资料；②患者糖代谢[空腹血糖(FBG)、糖化血红蛋白(HbA1c)]、胰岛功能(包括空腹、餐后 1 h 和餐后 2 h 时的胰岛素、C 肽)、肾功能(尿微量白蛋白、尿肌酐、尿微量白蛋白/尿肌酐)、心功能[左室射血分数(LVEF)]等指标。采集患者治疗前和治疗结束时静脉血，离心后取血清，采用酶联免疫吸附法测定血清中 NE 和 TH，实验步骤严格按照试剂盒说明书要求进行操作。

1.2　统计学处理

采用 SPSS 26.0 软件进行数据统计分析，计数资料以例(率)表示，组间比较用卡方检验。正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示，组间比较采用独立样本 t 检验，非正态分布的计量资料以 $M(P_{25},P_{75})$ 表示，组间比较采用独立样本非参数检验。不同年龄阶段的两两比较采用 K-W 检验法，指标间的关系判定采用 Pearson 相关性分析，胰岛功能和心肾功能的影响因素用多元线性回归分析法，以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结　　果

2.1　两组患者治疗前一般资料比较

收集的所有患者中均没有同时伴有肾脏、心脏疾病者，两组患者治疗前性别、体质量、BMI、FBG、HbA1c、降糖药物使用类型、糖尿病病程比较差异均无显著性($P>0.05$)。见表 1。

表 1　两组患者治疗前一般资料比较($n=50$)

指标	糖尿病组	达格列净组	t/χ^2	P
性别[例(χ/%)]			0.16	0.69
男	26(52)	24(48)		
女	24(48)	26(52)		
体质量(m/kg，$\bar{x}\pm s$)	71.74±11.83	68.26±8.53	1.68	0.10
BMI(kg/m^2，$\bar{x}\pm s$)	25.86± 2.60	25.03±3.01	1.69	0.10
FBG(c/mmol·L^{-1}，$\bar{x}\pm s$)	12.16± 2.71	11.70±2.91	0.83	0.41
HbA1c(χ/%，$\bar{x}\pm s$)	10.63± 2.05	10.34±1.58	0.80	0.42
降糖药物使用类型[例(χ/%)]				
二甲双胍	29(58)	32(64)	0.38	0.54
阿卡波糖	27(54)	26(52)	0.40	0.84
糖尿病病程(年，$\bar{x}\pm s$)	2.30±0.84	2.26±0.83	2.40	0.81

2.2　两组患者相关指标治疗前后差值的比较

治疗结束时，两组患者的体质量、糖代谢、餐后 1 h 胰岛素、餐后 2 h C 肽、餐后 2 h 胰岛素、心功能、肾功能、交感神经活性指标治疗前后差值比较，均差异显著($t=-5.57\sim4.65$，$Z=-7.02\sim-4.38$，$P<0.05$)，两组患者的 BMI、空腹 C 肽、空腹胰岛素指标治疗前后的差值相比较，差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

2.3　治疗后患者血清中 NE、TH 水平与相关变量的相关性

相关性分析显示，糖尿病组和达格列净组患者血清 NE 水平均与餐后 2 h 胰岛素、血清 TH 水平呈显著负相关($r=-0.39\sim-0.29$，$P<0.05$)；糖尿病组患者血清 TH 水平与餐后 2 h C 肽、餐后 2 h 胰岛素、尿肌酐水平呈显著正相关($r=0.30\sim0.44$，$P<0.05$)，其中达格列净组患者血清 TH 水平与空腹 C 肽、餐后 1 h 胰岛素、餐后 2 h C 肽、餐后 2 h 胰

岛素、尿微量白蛋白、尿肌酐水平及 LVEF 呈正相关($r=0.29\sim0.37$,$P<0.05$)。

2.4　治疗结束时患者血清 FBG、HbA1c 水平与相关变量的相关性

相关性分析显示,糖尿病组患者血清 FBG 水平与餐后 2 h C 肽、餐后 2 h 胰岛素水平呈显著负相关($r=-0.29$、-0.43,$P<0.05$);糖尿病组患者血清 HbA1c 水平与空腹 C 肽、空腹胰岛素、餐后 1 h C 肽、餐后 1 h 胰岛素、餐后 2 h C 肽、餐后 2 h 胰岛素呈显著负相关($r=-0.56\sim-0.32$,$P<0.05$)。达格列净组患者血清 FBG 水平与空腹 C 肽、餐后 2 h 胰岛素水平呈显著负相关($r=-0.31$、-0.30,$P<0.05$);达格列净组患者血清 HbA1c 水平与空腹 C 肽水平呈显著负相关($r=-0.28$,$P<0.05$)。

表 2　两组患者相关指标治疗前后差值比较($n=50$)

分组	体质量(m/kg,$\bar{x}\pm s$)	BMI(kg/m^2,$\bar{x}\pm s$)	FBG(c/mmol·L^{-1},$\bar{x}\pm s$)	HbA1c(χ/%,$\bar{x}\pm s$)	空腹 C 肽(ρ/μg·L^{-1},$\bar{x}\pm s$)	空腹 1 h 胰岛素(c/mU·L^{-1},$\bar{x}\pm s$)
糖尿病组	1.82±0.94	0.67±0.34	2.28±1.10	1.39±0.73	0.13±0.37	0.17±1.36
达格列净组	2.72±0.99	1.05±3.07	2.99±0.73	2.29±0.89	0.06±0.50	0.01±1.73

分组	餐后 1 h C 肽(ρ/μg·L^{-1},$\bar{x}\pm s$)	餐后 1 h 胰岛素(c/mU·L^{-1},$\bar{x}\pm s$)	餐后 2 h C 肽(ρ/μg·L^{-1},$\bar{x}\pm s$)	餐后 2 h 胰岛素(c/mU·L^{-1},$\bar{x}\pm s$)	尿微量白蛋白[ρ/mg·L^{-1},$M(P_{25},P_{75})$]
糖尿病组	0.02±1.04	−2.69±4.59	−0.92±1.07	−3.32±2.82	2.94(−2.42, 7.34)
达格列净组	−0.45±1.34	−6.48±4.64	−1.84±1.97	−6.84±5.41	15.67(10.84,35.45)

分组	尿肌酐[c/mmol·L^{-1},$M(P_{25},P_{75})$]	尿微量白蛋白/尿肌酐[g/mol,$M(P_{25},P_{75})$]	LVEF(χ/%,$\bar{x}\pm s$)	NE[ρ/ng·L^{-1},$M(P_{25},P_{75})$]	TH[ρ/ng·L^{-1},$M(P_{25},P_{75})$]
糖尿病组	1.45(−1.54,2.75)	−0.30(−1.06,0.23)	−0.30±1.45	6.17(−13.58,11.79)	66.75(−45.15,118.89)
达格列净组	2.94(2.07,3.98)	1.07(0.47,1.88)	−1.68±1.52	38.60(22.77,70.40)	209.90(148.79,300.62)

2.5　治疗结束时患者胰岛功能多元线性回归分析

糖尿病组以餐后 2 h 胰岛素为因变量,经变量筛选后,以血清 HbA1c、尿微量白蛋白/尿肌酐、血清 NE、血清 TH 为自变量,年龄为控制变量,多元线性回归分析结果显示,餐后 2 h 胰岛素水平与血清 HbA1c 呈显著负相关($\beta=-2.15$,$t=-2.95$,$P<0.05$)。

达格列净组以餐后 2 h 胰岛素为因变量,经变量筛选后,以血清 FBG、血清 HbA1c、血清 NE、血清 TH 为自变量,多元线性回归分析显示,餐后 2 h 胰岛素与 FBG 水平呈显著负相关($\beta=-1.40$,$t=-2.23$,$P<0.05$),餐后 2 h 胰岛素与 TH 水平呈显著正相关($\beta=0.01$,$t=2.92$,$P<0.05$)。

2.6　治疗结束时患者肾功能的多元线性回归分析

以糖尿病组尿肌酐为因变量,经变量筛选后,以 FBG、HbA1c、尿微量白蛋白、尿微量白蛋白/尿肌酐、餐后 1 h C 肽、血清 NE、血清 TH 为自变量,多元线性回归分析结果显示,尿肌酐与血清 HbA1c、尿微量白蛋白呈显著性正相关($\beta=0.92$、0.14,$t=2.42$、5.96,$P<0.05$),与尿微量白蛋白/尿肌酐呈显著负相关($\beta=-1.41$,$t=-6.01$,$P<0.05$)。

以达格列净组尿肌酐为因变量,经自变量筛选,以 BMI、血清 HbA1c、尿微量白蛋白、尿微量白蛋白/尿肌酐、空腹 C 肽、空腹胰岛素、血清 NE 为自变量,多元线性回归分析显示,尿肌酐与尿微量白蛋白呈显著正相关($\beta=0.19$,$t=5.17$,$P<0.05$),尿肌酐与尿微量蛋白/尿肌酐、血清 NE 水平呈显著负相关($\beta=-1.34$、-0.01,$t=-5.90$、-2.29,$P<0.05$)。

2.7　治疗结束时患者心功能的多元线性回归分析

以糖尿病组 LVEF 为因变量,经过自变量筛选,以体质量、血清 FBG、血清 HbA1c、空腹胰岛素、餐后 1 h 胰岛素、餐后 2 h 胰岛素、血清 NE 为自变量,多元线性回归分析显示,LVEF 与血清 HbA1c 呈显著正相关($\beta=0.65$,$t=2.51$,$P<0.05$)。

以达格列净组 LVEF 为因变量,经变量筛选后,以血清 NE、BMI、血清 HbA1c、餐后 2 h 胰岛素、尿微量白蛋白/尿肌酐为自变量,以年龄为控制变量,多元线性回归显示,LVEF 与血清 HbA1c 呈显著性正相关($\beta=0.74$,$t=3.18$,$P<0.05$),与血清 NE 水平呈显著性负相关($\beta=-0.01$,$t=-2.25$,$P<0.05$)。

2.8　年龄对两组患者治疗结束时血清 NE、TH 水平的影响

治疗结束时,糖尿病组各年龄亚组患者血清 NE、TH 水平治疗前后差值比较差异均无显著性($P>0.05$)。达格列净组各年龄亚组患者血清 TH 水平治疗前后差值比较差异无显著性($P>0.05$);各年龄亚组患者血清 NE 水平治疗前后差值比较差异有显著性($P<0.05$),其中,30～39 岁与 60～70 岁比较差异有显著性($P<0.05$)。见表 3。

表 3　不同年龄亚组患者血清 NE、TH 水平治疗前后差值的比较[ρ/ng·L^{-1}, $M(P_{25}, P_{75})$]

分组	n	NE	TH
糖尿病组			
30～39 岁亚组	9	−4.40(−16.95, 12.19)	116.45(−70.13,223.23)
40～49 岁亚组	13	3.30(−12.35, 11.88)	73.20(28.61,121.90)
50～59 岁亚组	18	6.63(1.04, 17.48)	71.32(−85.70,122.45)
60～70 岁亚组	10	7.08(−17.14, 8.89)	41.03(−99.32,101.20)
达格列净组			
30～39 岁亚组	9	20.26(−1.65, 38.70)	262.50(164.68,346.43)
40～49 岁亚组	11	43.35(28.33, 99.05)	214.80(84.70,477.80)
50～59 岁亚组	17	33.91(20.55, 73.00)	222.80(180.55,357.40)
60～70 岁亚组	13	59.28(33.23,100.58)	150.60(27.48,266.78)

3　讨　　论

SGLT2 抑制剂达格列净可通过抑制肾近端小管葡萄糖的重吸收,使肾脏葡萄糖阈值下降,进而降低血糖水平[7]。本研究结果显示,达格列净组与糖尿病组比较,体质量、糖代谢指标、肾功能指标显著降低,胰岛功能、心功能指标显著升高,且达格列净组可显著降低患者交感神经活性。提示达格列净除具有降糖作用外,还具有保护心肾功能的作用,且在一定程度上抑制了交感神经的活性。研究显示,达格列净除了降糖作用外,还具有渗透性利尿作用,能够降低血压和血容量,降低心脏负荷,以减轻心室重构等来保护心脏功能[8]。T2DM 患者治疗 4～8 周时,SGLT2 抑制剂可使尿中白蛋白水平下降[9]。此外,NE 还可通过上调肾近端小管 SGLT2 的表达,增强其对 Na^+ 和葡萄糖的吸收,而 SGLT2 抑制剂降低了肾脏和心脏中的 TH 和 NE 水平,导致渗透性利尿,抑制葡萄糖的重吸收[10]。这与本研究中达格列净组治疗后血糖以及血清中 NE 和 TH 水平显著降低的结果是一致的。

交感神经活动的增强可致 T2DM 患者产生诸多不良反应,如增加心率变异性失衡、休息时心动过速、直立性低血压和心源性猝死发生概率[11],对肾脏疾病的发生也具有促进作用[12]。近端肾小管中葡萄糖的过度吸收很可能参与了肾自主神经的激活,从而导致中枢交感神经过度活跃。达格列净具有独立于血糖调控的心肾保护作用[13],但达格列净心肾保护作用与交感神经的关系尚不明确[14]。

本研究的相关性分析结果显示,治疗结束时,两组患者血清 NE 和 TH 水平与胰岛功能有关,仅达格列净组血清 NE 或 TH 水平与胰岛功能、肾功能、心功能相关,且两组患者糖代谢状况均与胰岛功能有关。多元线性回归分析提示,在多因素影响下,糖尿病组的胰岛功能、肾功能、心功能主要与糖代谢有关,而达格列净组与糖代谢和交感神经活性都有关。因此,本研究提示在糖尿病组中改善胰岛功能、肾功能、心功能主要依赖于葡萄糖浓度的降低,而在达格列净组改善胰岛功能、心肾功能都与交感神经活性有一定的关系。肾上腺儿茶酚胺的升高会导致慢性心衰患者交感神经的亢奋,而达格列净可能具有降低肾上腺儿茶酚胺的产生、降低交感神经活性作用,可能是其保护心脏作用的一个机制[15]。中枢交感神经的过度活跃可能会因负反馈机制的破坏而加剧,随着负反馈机制的敏感性降低,又反过来增加了心脏、血管和肾脏传出交感神经的活性[16]。最近的 3D 影像学检查显示交感神经明显支配人类胰岛,交感神经可直接调节胰腺内分泌功能[17]。在 β 细胞上的交感神经可抑制胰岛素分泌,在 α 细胞上的 NE 可刺激胰高血糖素分泌[18]。本研究结果显示,治疗结束后达格列净组患者的血清 NE、TH 水平显著低于糖尿病组,提示达格列净在一定程度上抑制了交感神经的活性。达格列净对 T2DM 患者的心、肾及胰岛功能的保护作用可能与抑制交感神经的活性有关。

本研究结果显示,治疗结束时,只有达格列净组各年龄亚组患者血清 NE 水平治疗前后差值比较差异有显著性,其中,30～39 岁与 60～70 岁比较差异有显著性,提示随着年龄的增加,NE 水平的差值增加。推测原因可能是随着年龄的增加,交感神经活性增强[19],从而导致 NE 合成增多。这与 T2DM 患者的病程进展有关,随着年龄增加,T2DM 患者胰岛功能呈下降趋势,降糖能力逐渐降低,心血管系统及肾脏并发症逐渐加剧,交感神经活跃会伴随着 T2DM 患者的整个病程,也可能对整个疾病的进展起着推动的作用。因此达格列净抑制交感神经活性的作用,可能会使 T2DM 老年患者获益更为显著。

综上所述,达格列净对 T2DM 患者交感神经活性的抑制作用,与达格列净发挥降糖及心、肾及胰岛功能保护作用相关,可能是达格列净心肾保护作用的一个潜在机制,且这种有益作用可能会在 T2DM 老年患者中更为显著。

伦理批准和知情同意:本研究涉及的所有试验均已通过菏泽市牡丹人民医院伦理委员会的审核批准经。所有试验过程均遵照《人体临床试验知情同意守则》的条例进行。受试对象或其亲属已经签署知情同意书。

作者声明:所有作者共同参与了论文的研究设计、写作和修改。所有作者均阅读并同意发表该论文。所有作者均声明不存在利益冲突。

[参考文献]

[1] MINATOGUCHI S. Heart failure and its treatment from the perspective of sympathetic nerve activity[J]. J Cardiol, 2022, 79(6):691-697.

[2] MCMURRAY J J V, DEMETS D L, INZUCCHI S E, et al. The dapagliflozin and prevention of adverse-outcomes in heart failure (DAPA-HF) trial: Baseline characteristics[J]. Eur J Heart Fail, 2019, 21(11):1402-1411.

[3] JOSHI S S, SINGH T, NEWBY D E, et al. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor therapy: Mechanisms of action in heart failure[J]. Heart, 2021,107(13):1032-1038.

[4] ZHANG N N, FENG B, MA X X, et al. Dapagliflozin improves left ventricular remodeling and aorta sympathetic tone in a pig model of heart failure with preserved ejection fraction [J]. Cardiovasc Diabetol, 2019,18:107.

[5] ENGELHARDT S, BÖHM M, ERDMANN E, et al. Analysis of beta-adrenergic receptor mRNA levels in human ventricular biopsy specimens by quantitative polymerase chain reactions: Progressive reduction of beta 1-adrenergic receptor mRNA in heart failure[J]. J Am Coll Cardiol, 1996,27(1):146-154.

[6] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2021,13(4):315-409.

[7] DEFRONZO R A, HOMPESCH M, KASICHAYANULA S, et al. Characterization of renal glucose reabsorption in response to dapagliflozin in healthy subjects and subjects with type 2 diabetes[J]. Diabetes Care, 2013,36(10):3169-3176.

[8] WIVIOTT S D, RAZ I, BONACA M P, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes[J]. N Engl J Med, 2019,380(4):347-357.

[9] 杨一歌,李鹤,张秀立,等. 慢性肾病及相关并发症治疗药物研究进展[J]. 药学学报, 2022,57(9):2682-2695.

[10] MATTHEWS V B, ELLIOT R H, RUDNICKA C, et al. Role of the sympathetic nervous system in regulation of the sodium glucose cotransporter 2[J]. J Hypertens, 2017,35(10):2059-2068.

[11] POP-BUSUI R, BOULTON A J, FELDMAN E L, et al. Diabetic neuropathy: A position statement by the American diabetes association[J]. Diabetes Care, 2017,40(1):136-154.

[12] SCHLAICH M P, KAYE D M, LAMBERT E, et al. Relation between cardiac sympathetic activity and hypertensive left ventricular hypertrophy[J]. Circulation, 2003,108(5):560-565.

[13] DAVIDSON J A. SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes and renal disease: Overview of current evidence[J]. Postgrad Med, 2019,131(4):251-260.

[14] ALVARSSON A, JIMENEZ-GONZALEZ M, LI R, et al. A 3D atlas of the dynamic and regional variation of pancreatic innervation in diabetes[J]. Sci Adv, 2020,6(41):eaaz9124.

[15] LYMPEROPOULOS A, BORGES J I, CORA N, et al. Sympatholytic mechanisms for the beneficial cardiovascular effects of SGLT2 inhibitors: A research hypothesis for dapagliflozin's effects in the adrenal gland[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(14):7684.

[16] HAUSBERG M, KOSCH M, HARMELINK P,et al.Sympathetic nerve activity in end-stage renal disease[J].Circulation, 2002,106(15):1974-1979.

[17] CHIU Y C, HUA T E, FU Y Y, et al. 3-D imaging and illustration of the perfusive mouse islet sympathetic innervation and its remodelling in injury[J]. Diabetologia, 2012,55(12):3252-3261.

[18] NESPOUX J, VALLON V. SGLT2 inhibition and kidney protection[J]. Clin Sci (Lond), 2018,132(12):1329-1339.

[19] CAMPBELL-THOMPSON M, BUTTERWORTH E A, BOATWRIGHT J L, et al. Islet sympathetic innervation and islet neuropathology in patients with type 1 diabetes[J]. Sci Rep, 2021,11(1):6562.

(本文编辑　耿波　厉建强)

(上接第 222 页)

[14] FAN X L, ZHANG Y L, LI X, et al. Mechanisms underlying the protective effects of mesenchymal stem cell-based therapy [J]. Cell Mol Life Sci, 2020,77(14):2771-2794.

[15] HARRELL C R, FELLABAUM C, JOVICIC N, et al. Molecular mechanisms responsible for therapeutic potential of mesenchymal stem cell-derived secretome[J]. Cells, 2019,8(5):467.

[16] KARIMI-HAGHIGHI S, CHAVOSHINEZHAD S, SAFARI A, et al. Preconditioning with secretome of neural crest-derived stem cells enhanced neurotrophic expression in mesenchymal stem cells[J]. Neurosci Lett, 2022,773:136511.

[17] CAPLAN A I, DENNIS J E. Mesenchymal stem cells as trophic mediators[J]. J Cell Biochem, 2006,98(5):1076-1084.

[18] CAPLAN A I. Adult mesenchymal stem cells for tissue engineering versus regenerative medicine[J]. J Cell Physiol, 2007, 213(2):341-347.

[19] WANG Y, JASPER H, TOAN S, et al. Mitophagy coordinates the mitochondrial unfolded protein response to attenuate inflammation-mediated myocardial injury [J]. Redox Biol, 2021,45:102049.

[20] CAI C, GUO Z Z, CHANG X, et al. Empagliflozin attenuates cardiac microvascular ischemia/reperfusion through activating the AMPKα1/ULK1/FUNDC1/mitophagy pathway[J]. Redox Biol, 2022,52:102288.

[21] CENINI G, LLORET A, CASCELLA R. Oxidative stress in neurodegenerative diseases: From a mitochondrial point of view[J]. Oxid Med Cell Longev, 2019, 2019:2105607.

[22] FERNANDEZ-CAGGIANO M, EATON P. Heart failure-emerging roles for the mitochondrial pyruvate carrier[J]. Cell Death Differ, 2021, 28(4):1149-1158.

[23] CHU C T. Mechanisms of selective autophagy and mitophagy: Implications for neurodegenerative diseases[J]. Neurobiol Dis, 2019,122:23-34.

(本文编辑　耿波　厉建强)