

不同剂量达格列净对 $ApoE^{-/-}$ 动脉粥样硬化小鼠炎症反应及血脂代谢的影响*

李宵¹ 赵季红² 贾俊栋¹ 王泰然¹

(1. 邯郸市中心医院, 河北 邯郸 056001; 2. 武警特色医学中心·天津市心血管重塑与靶器官损伤重点实验室, 天津 300162)

【摘要】 目的 探讨不同剂量的达格列净在 $ApoE^{-/-}$ 小鼠动脉粥样硬化(AS)斑块进程中的影响。方法 选取 30 只 8 周龄的雄性 $ApoE^{-/-}$ 小鼠, 经高脂饲料喂养 8 周后形成 AS 模型, 依据随机数字表法将形成 AS 的 $ApoE^{-/-}$ 小鼠, 随机分为对照组(生理盐水)、低剂量达格列净组(达格列净 0.5 mg/kg·d)和高剂量达格列净组(达格列净 1 mg/kg·d), 各组 10 只, 干预 4 周后取材。主动脉及主动脉瓣冰冻切片行油红 O 染色, 留取全血通过流式细胞术检测单核细胞亚群, 主动脉瓣冰冻切片行经免疫荧光染色后通过共聚焦显微镜检测斑块内的增殖巨噬细胞的比例; 血清经酶联免疫分析法检测总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白(HDL-C)、低密度脂蛋白(LDL-C)、白介素-1 β (IL-1 β), 白介素-6(IL-6), 肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的水平。结果 与对照组相比, 不同剂量达格列净组主动脉及主动脉瓣区斑块负荷减轻($P < 0.01$), 循环中 Ly6^{Chi} 单核细胞比例, 主动脉瓣区增殖巨噬细胞比例, 炎症因子 IL-1 β 、IL-6、TNF- α , 血脂中 TC 及 LDL-C 均显著降低($P < 0.05$), HDL-C 明显升高($P < 0.05$)。与低剂量达格列净组相比, 高剂量达格列净组斑块内增殖巨噬细胞比例, 炎症因子 IL-1 β 、IL-6、TNF- α , 血脂中 TC 及 LDL-C 均显著降低($P < 0.05$)。结论 达格列净在抑制 AS 发生发展作用的方面, 低剂量与高剂量没有明显差异, 这一作用可能与抑制炎症反应及调节脂质代谢相关, 但高剂量达格列净在调制脂质代谢及抑制炎症反应方面效果更佳。

【关键词】 达格列净; 动脉粥样硬化; 单核细胞亚群; 增殖巨噬细胞; 血脂; 炎症因子

【中图分类号】 R285.5; R543.5 **【文献标志码】** A **DOI:** 10.3969/j.issn.1672-3511.2025.03.007

Effects of different doses of dapagliflozin on inflammatory response and lipid metabolism in $ApoE^{-/-}$ knockout atherosclerotic mice

LI Xiao¹, ZHAO Jihong², JIA Jundong¹, WANG Tairan¹

(1. Handan Central Hospital, Handan 056001, Hebei, China;

2. Armed Police Characteristic Medical Center, Tianjin Key Laboratory of Cardiovascular Remodeling and Target Organ Injury, Tianjin 300162, China)

【Abstract】 **Objective** To investigate the effects of different doses of dapagliflozin on the progression of atherosclerotic plaque in $ApoE^{-/-}$ knockout mice. **Methods** We randomly assigned 30 $ApoE^{-/-}$ mice, which were fed high-fat diet for 8 weeks to establish AS model, into control group (placebo, $n=10$), Low-dose dapagliflozin group (0.5 mg/kg·d) and High-dose dapagliflozin group (1 mg/kg·d). Experimental sampling was started after 4 weeks of intervention. The aortic and frozen sections of aortic valve were stained with oil red O. The proportions of circulating monocyte subsets were analyzed by flow cytometry. The proportion of proliferating macrophages in the aortic valve plaque were detected by confocal microscopy after immunofluorescence staining. The serum levels of total cholesterol (TC), triglyceride (TG), high-density lipoprotein (HDL-C), low-density lipoprotein (LDL-C), interleukin-1 β (IL-1 β), interleukin-6 (IL-6), and tumor necrosis factor- α (TNF- α) were detected by ELISA kit. **Results** Compared with the control group, the different doses of dapagliflozin groups had the effect of relieve the aortic and aortic valve plaque load, significantly reduced the proportion of Ly6^{Chi} monocytes in the circulation, alleviate the proportion of proliferating macrophages in the aortic valve, re-

基金项目: 邯郸市科学技术研究与发展计划项目(21422083111)

引用本文: 李宵, 赵季红, 贾俊栋, 等. 不同剂量达格列净对 $ApoE^{-/-}$ 动脉粥样硬化小鼠炎症反应及血脂代谢的影响[J]. 西部医学, 2025, 37(3): 350-355. DOI: 10.3969/j.issn.1672-3511.2025.03.007

strain the release of inflammatory cytokines IL-1 β , IL-6 and TNF- α , reduced the levels of TC and LDLC, increased the levels of HDLC. Compared with the low-dose dapagliflozin group, the high-dose dapagliflozin group had significant reductions in the proportion of proliferating macrophages in the plaque, inflammatory factors IL-1 β , IL-6, TNF- α , blood lipids TC and LDLC. **Conclusion** There is no significant difference between low dose and high dose of dapagliflozin in inhibiting the occurrence and development of AS. This effect may be related to inhibition the inflammatory response and regulation the lipid metabolism. Meanwhile, high-dose dapagliflozin has a better effect in regulating lipid metabolism and inhibiting inflammatory response.

【Key words】 Dapagliflozin; Atherosclerosis; Monocyte Subsets; Proliferating Macrophage; Plasma Lipid; Inflammatory Factor

达格列净为临床常用降糖药物,其心血管保护作用已被大家所熟知^[1-2]。EMPAREG 研究证实 10 mg 的恩格列净在降糖、降压和心血管获益方面与 25 mg 的效果相似^[3]。达格列净在治疗非糖尿病 SD 大鼠心肌梗死的实验中,1 mg/kg·d 剂量组相对于 0.5 mg/kg·d 及 1.5 mg/kg·d 组梗死的面积更小^[4],可见钠-葡萄糖协同转运蛋白 2(Sodium-Glucose Cotransporter 2, SGLT2)抑制剂类药物在心血管方面的获益与剂量有一定的相关性。梁教授团队证实 1.0 mg/kg·d 达格列净有抑制糖尿病 *ApoE*^{-/-} 小鼠动脉粥样硬化(Atherosclerosis, AS)进程的作用^[5],本团队前期研究证实达格列净可能通过影响单核巨噬细胞系统及血脂代谢发挥抗动脉粥样硬化的作用^[6]。然而,目前鲜有关于不同剂量的达格列净对非糖尿病 *ApoE*^{-/-} 小鼠 AS 效应的相关研究报道。参考目前临床上达格列净的常用剂量为 5 mg/d 或 10 mg/d,本团队以 AS 的 *ApoE*^{-/-} 小鼠为研究对象,观察 0.5 mg/kg·d 及 1 mg/kg·d 两种不同剂量的达格列净对 AS 的影响。

1 材料与方法

1.1 主要仪器和试剂 油红 O 购自 Sigma 公司(USA);冰冻切片仪(CM7500, Leica, Germany);Mounting medium with DAPI 购自中杉金桥公司(中国);抗 F4/80、抗 Ki67 均购自 Abcam 公司(USA);FITC 标记山羊抗小鼠二抗、TRITC 标记山羊抗兔二抗均购自 ImmunoReagents 公司(USA);激光扫描共聚焦显微镜(TCS SP8, Leica, Germany);抗 CD11b-PE、抗 Ly6G-PerCP/Cy5.5 和抗 Ly6C-FITC 均购自 Biolegend 公司(USA);流式细胞仪(Cytomics FC 500, Beckman Coulter, USA);Elisa 试剂盒[总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白(HDL-C)、低密度脂蛋白(LDL-C)],购自北京艾然生物有限公司;Elisa 试剂盒[白介素-1 β (IL-1 β),白介素-6(IL-6),肿瘤坏死因子- α (TNF- α)],购自上海联迈生物工程有限公司;其余国产试剂均为分析纯;高脂饲料及正常饲料购自江苏省南通特洛菲饲料科技有限公司。

1.2 实验动物 *ApoE*^{-/-} 雄性小鼠购自北京维通利

华实验动物技术有限公司,许可证号为 SCXK(京)2102-0001,实验前均经 DNA 检测为纯合子。小鼠饲养于清洁级实验室,室内相对湿度为 50%~60%,温度控制在 26 °C,氨浓度<15 mg/L,光照时间为 12 h,光照强度为 20 Lux。本研究获邯郸市中心医院伦理委员会审批通过(伦理号:KY-2021-0020-02)。

1.3 动物模型的制备、标本的采集和处理 小鼠在 8 周龄时开始更换为高脂饲料,喂养 8 周后,随机分为对照组(生理盐水, $n=10$),低剂量达格列净组(达格列净为 0.5 mg/kg·d, $n=10$),高剂量达格列净组(达格列净为 1 mg/kg·d, $n=10$)。喂养 4 周后,乙醚麻醉后通过摘眼球取血,第 1 滴血检测单核细胞亚群,剩余血液制备血清检测 TC、TG、HDL-C、LDL-C、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 的水平,分离主动脉行油红 O 染色,留取位于心底的主动脉根部(平行于左右心耳下缘连线 2 mm 处分离心脏),冰冻切片后行油红 O 及免疫荧光染色。本实验的模型制备、标本采集,实验操作均在天津市心血管重塑与靶器官损伤重点实验室完成。

1.4 油红 O 染色 主动脉及主动脉瓣经油红 O 染色,具体方法参照本团队前期研究^[7],在光照相同的条件下利用照相机采集主动脉染色结果,光学显微镜采集主动脉瓣的染色结果。利用 Image Pro Plus 软件计算主动脉、主动脉斑块、主动脉瓣区斑块及主动脉瓣区血管管腔的面积,按公式(斑块负荷=斑块面积/总面积)计算斑块负荷。

1.5 流式细胞仪检测单核细胞亚群比例 将配置好的抗体混合液(Ly6G-PerCP/Cy5.5, Ly6C-FITC, CD11b-PE 及 cell staining buffer)与抗凝全血 30 μ L 在 EP 管内混匀,避光静置 15 min 后加入红细胞裂解液 600 μ L,再次避光静置 10 min 后经流式细胞仪检测单核细胞亚型。具体实验步骤及流式细胞仪参数设置参照前期所建立的方法^[7]。

1.6 免疫荧光染色 主动脉瓣切片恢复室温后,TritionX-100(浓度为 1%)破膜 20 min,切片组织处滴山羊血清,封闭 20 min 后,滤纸小心将标本周围擦干,滴加一抗 Mix(大鼠抗小鼠单抗 F4/80 和兔抗小鼠多抗

Ki67),于湿盒内 4 ℃ 孵育过夜,次日加入二抗 Mix (FITC 标记山羊抗大鼠二抗和 TRITC 标记山羊抗兔二抗),封闭 1 h 后,用含 DAPI 的封片剂封片。利用 Image Pro Plus 软件计算荧光显微镜拍摄视野内巨噬细胞和增殖巨噬细胞个数及斑块面积,算出增殖巨噬细胞比例(增殖巨噬细胞密度/巨噬细胞密度)。具体染色步骤参照前期所建立的方法^[7]。

1.7 血清中血脂及炎症因子水平测定 血清复温后,按照 Elisa 试剂盒说明书进行操作,检测 TC、TG、LDL-C、HDL-C、IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 浓度。

1.8 统计学分析 采用 Graph Pad Prism 9 进行统计学分析,数据采用均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,各组间比较采用 Tukey test for multiple comparisons 分析,

$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组油红 O 染色结果

2.1.1 主动脉瓣油红 O 染色结果 3 组主动脉瓣油红 O 染色结果(图 1A),红色区域为 AS 斑块。与对照组相比,低剂量达格列净组斑块负荷明显下降,差异有统计学意义(0.2743 ± 0.0325 vs 0.3299 ± 0.0225 , $P=0.0004$);与对照组相比,高剂量达格列净组斑块负荷明显减轻,差异有统计学意义(0.2592 ± 0.0276 vs 0.3299 ± 0.0225 , $P=0.0001$);与低剂量达格列净组相比,高剂量达格列净组斑块负荷未见明显降低($P>0.05$),见图 1B。

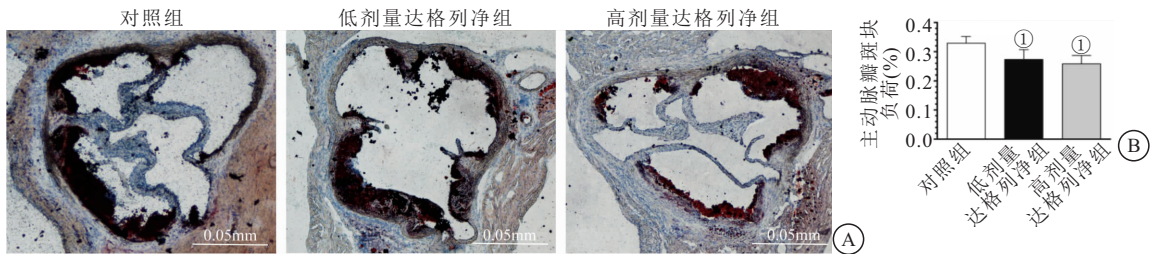


图 1 主动脉瓣经油红 O 染色结果比较

Figure 1 The aortic root stained with Oil Red O

注:A. 主动脉瓣油红 O 染色图片(10 \times);B. 主动脉瓣油红 O 染色统计结果。与对照组相比,① $P<0.01$ 。

2.1.2 主动脉油红 O 染色结果 3 组主动脉油红 O 染色结果(图 2A),红色为 AS 斑块。与对照组相比,低剂量达格列净组斑块负荷明显减轻,差异有统计学意义(0.1266 ± 0.0215 vs 0.1569 ± 0.0224 , $P=0.0079$);与对照组相比,高剂量达格列净组斑块负荷

明显下降,差异有统计学意义(0.1175 ± 0.0178 vs 0.1569 ± 0.0224 , $P=0.0006$);与低剂量达格列净组相比,高剂量达格列净组斑块负荷未见明显降低($P>0.05$),见图 2B。

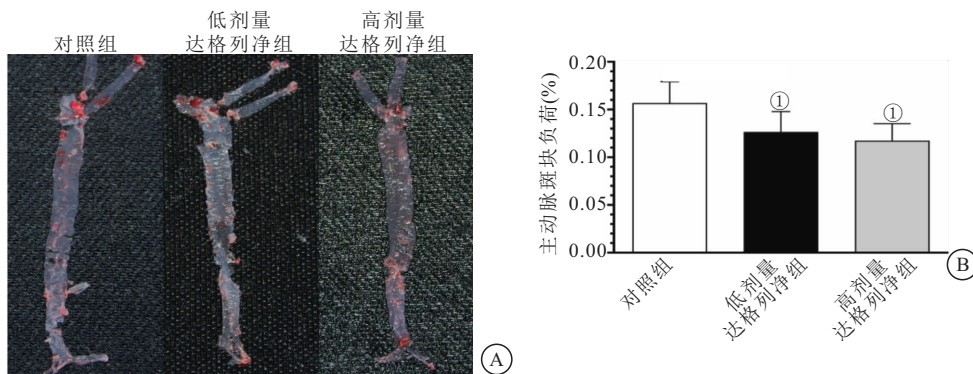


图 2 主动脉经油红 O 染色结果比较

Figure 2 The aortic stained with Oil Red O

注:A. 主动脉油红 O 染色图片(10 \times);B. 主动脉油红 O 染色统计结果。与 AS 组相比,① $P<0.01$ 。

2.2 Ly6^{Chi}单核细胞亚群比例结果 循环中 Ly6^{Chi}单核细胞亚群比例结果(图 3A)。与对照组相比,低剂量达格列净组 Ly6^{Chi}单核细胞亚群比例明显降低,差异有统计学意义(65.39 ± 5.38 vs 71.86 ± 3.74 , $P=$

0.0131);与对照组相比,高剂量达格列净组比例明显降低,差异有统计学意义(63.39 ± 4.89 vs 71.86 ± 3.74 , $P=0.0017$);与低剂量达格列净组相比,高剂量达格列净组比例未见明显下降($P>0.05$),见图 3B。

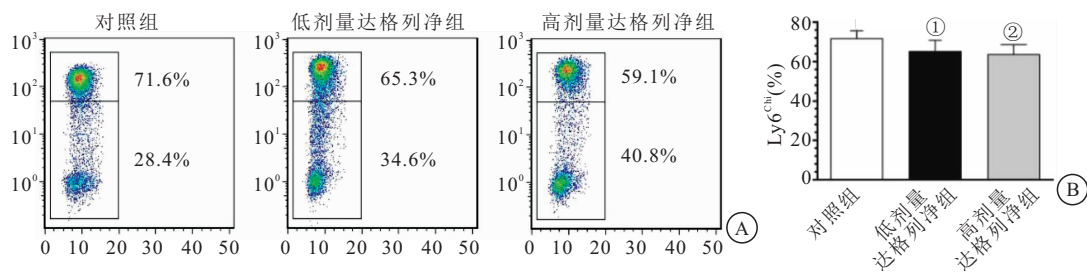


图 3 流式细胞术检测循环中单核细胞亚群结果比较

Figure 3 The results of peripheral blood monocytes subsets proportion by flow cytometry

注: A. Ly6^{Chi}流式图; B. Ly6^{Chi}流式统计结果。与对照组相比, ①P<0.05; ②P<0.01。

2.3 斑块内增殖巨噬细胞比例结果 主动脉瓣经免疫荧光染色结果(图 4A)。与对照组相比,低剂量达格列净组斑块内增殖巨噬细胞比例明显下降,差异有统计学意义(0.197 0±0.011 4 vs 0.218 9±0.018 3, P=0.0154);与对照组相比,高剂量达格列净组斑块内增

殖巨噬细胞比例明显下降,差异有统计学意义(0.176 5±0.018 5 vs 0.218 9±0.018 3, P=0.000 1);与低剂量达格列净组相比,高剂量达格列净组斑块内增殖巨噬细胞比例明显降低,差异有统计学意义(0.176 5±0.018 5 vs 0.197 0±0.011 4, P=0.025 0),见图 4B。

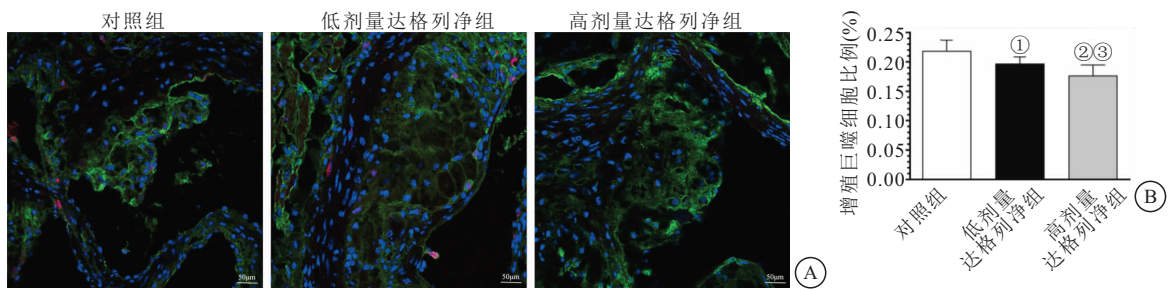


图 4 免疫荧光染色检测斑块内增殖巨噬细胞比例结果

Figure 4 The results of proliferating macrophages in mice aortic sinus by immunofluorescence staining

注:增殖巨噬细胞免疫染色图(400×);B:增殖巨噬细胞免疫染色统计结果。与对照组相比, ①P<0.05; ②P<0.01; 与低剂量达格列净组相比, ③P<0.05。

2.4 3组血脂检测结果比较 血脂经 Elisa 检测结果显示,与对照组相比,不同剂量达格列净组 TC、LDL-C 明显下降, HDL-C 升高,差异均有统计学意义(P<

0.05);与低剂量达格列净组相比,高剂量达格列净组 TC、LDL-C 明显下降,差异有统计学意义(P<0.05),见表 1。

表 1 3组血脂检测结果比较($\bar{x} \pm s$, mmol/L)
Table 1 Their results of serum lipid level by Elisa

组别	TC	TG	HDL-C	LDL-C
对照组	23.88±2.53	3.67±0.45	2.72±0.40	15.75±0.61
低剂量达格列净组	21.40±1.54 ^①	3.30±0.67	3.19±0.32 ^①	14.57±0.70 ^②
高剂量达格列净组	19.20±1.36 ^{②③}	3.14±0.71	3.24±0.32 ^②	13.68±0.62 ^{②③}

注:与对照组相比, ①P<0.05, ②P<0.01; 与低剂量达格列净组相比, ③P<0.05。

2.5 3组炎症因子检测结果比较 炎症因子经 Elisa 检测结果显示,与对照组相比,低剂量达格列净组 IL-1β、IL-6、TNF-α 明显下降,差异均有统计学意义(P<0.05);与对照组相比,高剂量达格列净组 IL-1β、IL-6、TNF-α 明显下降,差异均有统计学意义(P<0.01),见表 2。

表 2 3组炎症因子检测结果比较($\bar{x} \pm s$, pg/mL)
Table 2 Their results of inflammatory cytokines by ELISA

组别	IL-1β	IL-6	TNF-α
对照组	73.10±5.34	87.90±5.57	192.90±13.77
低剂量达格列净组	66.10±4.65 ^①	80.80±5.03 ^①	173.50±15.54 ^①
高剂量达格列净组	59.40±5.93 ^{②③}	72.60±6.38 ^{②④}	157.00±14.58 ^{②③}

注:与对照组相比, ①P<0.05, ②P<0.01; 与低剂量达格列净组相比, ③P<0.05, ④P<0.01。

3 讨论

AS 是心血管疾病的基础病因,与炎症反应及脂质代谢密切相关^[8],调节脂质代谢及降低炎症反应是治疗 AS 的重要靶点^[9]。SGLT2 抑制剂作为新型降糖药物,其心血管保护作用已被多个大型临床实验证实^[10]。达格列净可以通过 ROS-NLRP3-caspase-1 通路降低炎症反应,抑制糖尿病 *ApoE*^{-/-} 小鼠 AS 的进程^[5]。恩格列净可以减轻糖尿病 *ApoE*^{-/-} 小鼠的内皮功能障碍和 AS,可能的机制为减少缩血管物质和抑制炎症反应相关^[11]。本团队先前通过临床研究观察达格列净具有抑制冠心病合并心力衰竭患者经皮冠状动脉介入治疗术后支架内再狭窄的作用^[12]。本研究表明达格列净可以减轻糖尿病 *ApoE*^{-/-} 小鼠主动脉及主动脉瓣区 AS 斑块的负荷,同时实验结果表明 0.5 mg/kg·d 与 1 mg/kg·d 的剂量浓度在降低 AS 斑块负荷的效果相似。

单核巨噬细胞募集到血管内皮下,吞噬脂质形成泡沫细胞,导致脂蛋白沉积和动脉壁的慢性炎症从而引发 AS 斑块的形成及其进展^[13]。小鼠循环中单核细胞可分为 Ly6^{Chi} 及 Ly6^{Cl^o} 亚型,其中 Ly6^{Chi} 单核细胞具有高迁移性,可以选择性地进入 AS 病变,促进病程的进展^[14]。本实验研究发现不同剂量的达格列净均可降低循环中 Ly6^{Chi} 单核细胞比例,而高剂量组在减少 Ly6^{Chi} 比例方面效果并不比低剂量组明显。斑块内巨噬细胞可由单核细胞募集而来,也可由斑块内固有巨噬细胞自我增殖而来,且增殖的巨噬细胞在斑块进展中起主导作用^[15-16]。本团队前期研究证实在 AS 的进程中随着斑块的发展,其内的增殖巨噬细胞存在动态变化,也证实了其在 AS 的发生发展过程中起着至关重要的作用^[17]。本实验表明不同剂量的达格列净均能降低局部斑块内增殖巨噬细胞的比例,且 1 mg/kg·d 的剂量浓度较 0.5 mg/kg·d 能进一步降低斑块内增殖巨噬细胞比例。表明达格列净可调节单核巨噬细胞系统,且高剂量达格列净对斑块内局部增殖巨噬细胞的影响更大。

炎症反应过程中炎症细胞可分泌炎症因子,同时炎症因子发挥正反馈作用进一步激活和促进炎症反应的发生,其中 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 与 AS 的发生发展过程有明显的相关性^[18-19]。达格列净可以降低糖尿病 *ApoE*^{-/-} 小鼠血清内 IL-1 β 及 IL-18 水平^[20],卡格列净可以降低 *ApoE*^{-/-} 小鼠血清内 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 水平^[21]。本实验证实了不同剂量达格列净均可以降低 *ApoE*^{-/-} 小鼠血清内 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 水平,且高剂量达格列净的效果更佳。

Szekeres 等^[22] 研究表明 SGLT2 抑制剂可以调节

血脂代谢,这可能与抑制脂质合成^[23]和促进脂质分解相关^[20],临床研究表明达格列净不仅可以降低糖尿病患者 TG 及 LDL-C 水平还可以升高 HDL-C 水平^[24],但在 Basu 等^[25]的研究中指出卡格列净可能通过上调脂蛋白酯酶活性增加了糖尿病小鼠循环中 TG、LDL-C 及 TC 的水平。可见在血脂代谢方面仍存在争议,本实验表明不同剂量达格列净可以降低 *ApoE*^{-/-} 小鼠体内 TC 和 LDL-C,升高 HDL-C 水平,对 TG 无明显降低,高剂量达格列净能进一步降低 TC 和 LDL-C,但仍未提示可降低 TG 水平,且 HDL-C 水平未再次升高,支持 SGLT2 抑制剂类药物对血脂的正性调节作用,但相关机制未进行进一步研究。

4 结论

达格列净具有抑制 AS 发生发展的作用,这一作用可能与抑制炎症反应及调节脂质代谢相关,本实验未证实低剂量与高剂量存在明显差异,但高剂量达格列净在调制脂质代谢及抑制炎症反应方面效果更佳。本研究在选择达格列净治疗 AS 的用药剂量方面具有一定的参考价值。

【参考文献】

- FORZANO I, WILSON S, LOMBARDI A, *et al.* SGLT2 inhibitors: an evidence-based update on cardiovascular implications [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2023, 32(9): 839-847.
- COWIE M R, FISHER M. SGLT2 inhibitors: mechanisms of cardiovascular benefit beyond glycaemic control [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2020, 17: 761-772.
- PINTO L C, RADOS D V, REMONTI L R, *et al.* Dose-ranging effects of SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis [J]. *Arch Endocrinol Metab*, 2022, 66(1): 68-76.
- FAN Z G, XU Y, CHEN X, *et al.* Appropriate dose of dapagliflozin improves cardiac outcomes by normalizing mitochondrial fission and reducing cardiomyocyte apoptosis after acute myocardial infarction [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2022, 16: 2017-2030.
- LENG W L, OUYANG X S, LEI X T, *et al.* The SGLT-2 inhibitor dapagliflozin has a therapeutic effect on atherosclerosis in diabetic *ApoE*^{-/-} mice [J]. *Mediators Inflamm*, 2016, 2016: 6305735.
- 李宵,王丹丹,马巍,等. 达格列净对 *ApoE*^{-/-} 小鼠单核巨噬细胞系统及动脉粥样硬化的影响 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2024, 22(3): 470-474.
- 李宵,周欣,姬文婕,等. 载脂蛋白 E 基因敲除小鼠动脉粥样硬化病变进展过程中循环单核细胞亚群和斑块内增殖巨噬细胞的动态变化 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2015, 23(1): 24-28.
- 刘晓岚,周登莲,罗茂,等. 血管周围脂肪与心血管疾病的相关研究进展 [J]. *西南医科大学学报*, 2021, 44(4): 399-403.
- POZNYAK A V, KASHIRSKIKH D A, POSTNOV A Y, *et al.* Sialic acid as the potential link between lipid metabolism and inflammation in the pathogenesis of atherosclerosis [J]. *Braz J*

- Med Biol Res, 2023, 56: e12972.
- [10] ZHANG J, ZHANG F, GE J B. SGLT2 inhibitors protect cardiomyocytes from myocardial infarction: a direct mechanism? [J]. Future Cardiol, 2022, 18(11): 867-882.
- [11] 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.
- [12] 李宵,王丹丹,马巍,等. 达格列净对冠心病合并心力衰竭患者 PCI 术后支架内再狭窄的影响[J]. 西部医学, 2024, 36(3): 405-410, 415.
- [13] NARASIMHAN P B, MARCOVECCHIO P, HAMERS A A J, *et al.* Nonclassical monocytes in health and disease[J]. Annu Rev Immunol, 2019, 37: 439-456.
- [14] GUO S, LI A Q, FU X D, *et al.* Gene-dosage effect of Pfkfb3 on monocyte/macrophage biology in atherosclerosis [J]. Br J Pharmacol, 2022, 179(21): 4974-4991.
- [15] HÄRDTNER C, KORNE MANN J, KREBS K, *et al.* Inhibition of macrophage proliferation dominates plaque regression in response to cholesterol lowering[J]. Basic Res Cardiol, 2020, 115(6): 78.
- [16] PATTERSON M T, WILLIAMS J W. Metabolic regulation of macrophage proliferation and function in atherosclerosis [J]. Curr Opin Lipidol, 2021, 32(5): 293-300.
- [17] LIU J X, LI X, JI W J, *et al.* The dynamics of circulating monocyte subsets and intra-plaque proliferating macrophages during the development of atherosclerosis in ApoE^{-/-} mice [J]. Int Heart J, 2019, 60(3): 746-755.
- [18] SUN S B, LIU F X, FAN F Y, *et al.* Exploring the mechanism of atherosclerosis and the intervention of traditional Chinese medicine combined with mesenchymal stem cells based on inflammatory targets[J]. Heliyon, 2023, 9(11): e22005.
- [19] KONG P, CUI Z Y, HUANG X F, *et al.* Inflammation and atherosclerosis: signaling pathways and therapeutic intervention [J]. Signal Transduct Target Ther, 2022, 7(1): 131.
- [20] 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.
- [21] ZUO Q J, ZHANG G R, HE L L, *et al.* Canagliflozin attenuates hepatic steatosis and atherosclerosis progression in western diet-fed ApoE-knockout mice[J]. Drug Des Devel Ther, 2022, 16: 4161-4177.
- [22] SZEKERES Z, TOTH K, SZABADOS E. The effects of SGLT2 inhibitors on lipid metabolism[J]. Metabolites, 2021, 11(2): 87.
- [23] LAURITSEN K M, VOIGT J H, PEDERSEN S B, *et al.* Effects of SGLT2 inhibition on lipid transport in adipose tissue in type 2 diabetes[J]. Endocr Connect, 2022, 11(4): e210558.
- [24] EJIRI K, MIYOSHI T, KIHARA H, *et al.* Effects of luseogliflozin and voglibose on high-risk lipid profiles and inflammatory markers in diabetes patients with heart failure[J]. Sci Rep, 2022, 12(1): 15449.
- [25] BASU D, HUGGINS L A, SCERBO D, *et al.* Mechanism of increased LDL (low-density lipoprotein) and decreased triglycerides with SGLT2 (sodium-glucose cotransporter 2) inhibition [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2018, 38(9): 2207-2216.

(收稿日期:2023-12-26;修回日期:2024-10-18;编辑:刘灵敏)