

# SGLT2抑制剂在蒽环类药物相关心脏毒性防治中的研究进展

王裕波<sup>1</sup>, 王海霞<sup>1</sup>, 杜淑珍<sup>1</sup>, 赵晶<sup>2,3</sup>, 张钺<sup>2,3,4</sup>

<sup>1</sup>兰州大学第一临床医学院, 甘肃兰州 730000; <sup>2</sup>兰州大学第一医院心内科, 甘肃兰州 730000; <sup>3</sup>兰州大学第一医院心脏中心, 甘肃兰州 730000; <sup>4</sup>甘肃省心血管病临床医学研究中心, 甘肃兰州 730000

[中图分类号] R730.53; R54 [文献标志码] A [DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.2026.0416

[声明] 本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文] 王裕波,王海霞,杜淑珍等.SGLT2抑制剂在蒽环类药物相关心脏毒性防治中的研究进展[J].解放军医学杂志,DOI:10.11855/j.issn.0577-7402.2026.0416.

[收稿日期] 2025-08-14 [录用日期] 2025-10-07 [上线日期] 2026-04-16

**[摘要]** 蒽环类药物相关心脏毒性是限制肿瘤治疗的重要并发症,其发生发展涉及氧化应激、线粒体功能障碍、Top2 $\beta$ 介导的DNA损伤、铁死亡、炎症反应及心肌纤维化等多个环节。本文系统综述了钠-葡萄糖协同转运蛋白-2抑制剂(SGLT2i)在蒽环类药物相关心脏毒性防治中的研究进展,从蒽环类药物相关心脏毒性的主要病理生理机制出发,重点分析SGLT2i通过重编程心肌能量代谢、维持线粒体结构与功能稳态、减轻氧化应激、调控凋亡与自噬、抑制铁死亡、炎症反应及纤维化重构等多途径发挥心脏保护作用的可能机制;并对现有基础研究、转化研究及初步临床证据进行归纳和整合评述。最后,结合当前研究中临床证据不足、获益人群和干预时机尚不明确等问题,对未来前瞻性研究方向进行展望,以期蒽环类药物相关心脏毒性的防治及肿瘤患者心血管管理策略优化提供参考。

**[关键词]** 转运蛋白-2抑制剂; 蒽环类; 心脏毒性; 心脏保护; 心脏肿瘤学

## Research advances on SGLT2 inhibitors in the prevention and treatment of anthracycline-related cardiotoxicity

Wang Yu-Bo<sup>1</sup>, Wang Hai-Xia<sup>1</sup>, Du Shu-Zhen<sup>1</sup>, Zhao Jing<sup>2,3</sup>, Zhang Zheng<sup>2,3,4</sup>\*

<sup>1</sup>First Clinical Medical College of Lanzhou University, Lanzhou, Gansu 730000, China

<sup>2</sup>Department of Cardiology, the First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou, Gansu 730000, China

<sup>3</sup>Heart Center, the First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou, Gansu 730000, China

<sup>4</sup>Gansu Provincial Clinical Research Center for Cardiovascular Diseases, Lanzhou, Gansu 730000, China

\*Corresponding author, E-mail: zhangccu@163.com

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (82060807), and the Gansu Province Science and Technology Program Project (18JR2FA005)

**[Abstract]** Anthracycline-related cardiotoxicity is a major complication that limits cancer therapy. Its pathogenesis involves multiple mechanisms, including oxidative stress, mitochondrial dysfunction, topoisomerase II $\beta$ -mediated DNA damage, ferroptosis, inflammatory responses, and myocardial fibrosis. This review summarizes recent advances in sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT2i) for the prevention and management of anthracycline-related cardiotoxicity. Based on the major pathophysiological mechanisms of anthracycline-related cardiotoxicity, the potential cardioprotective actions of SGLT2i are discussed, including reprogramming of myocardial energy metabolism, preservation of mitochondrial structural and functional homeostasis, attenuation of oxidative stress, regulation of apoptosis and autophagy, inhibition of ferroptosis, suppression of inflammatory responses, and alleviation of fibrotic remodeling. Current basic, translational, and preliminary clinical evidence is also summarized and critically appraised. Finally, future research priorities are proposed in view of the current limitations, particularly insufficient clinical evidence and uncertainty regarding the target population and timing of intervention, so as to provide a reference

[基金项目] 国家自然科学基金(82060807); 甘肃省科技计划项目(18JR2FA005)

[作者简介] 王裕波, 硕士研究生, 主要从事肿瘤治疗相关心脏毒性的病理生理机制与防治方面的研究

[通信作者] 张钺, E-mail: zhangccu@163.com

for the prevention and management of anthracycline-related cardiotoxicity and for optimizing cardiovascular care in patients with cancer.

[Key words] sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors; anthracyclines; cardiotoxicity; cardiac protection; cardio-oncology

蒽环类药物是一类源自链霉菌的广谱抗癌药物，在多种实体瘤和血液系统恶性肿瘤的化疗中具有不可替代的地位<sup>[1]</sup>。然而，其临床应用受到显著的心脏毒性限制。该毒性可分为急性与慢性两类：急性心脏毒性多在给药期间出现，通常为可逆性改变；而慢性毒性则更为隐匿，常在化疗结束后数月甚至数年才表现为左心室功能障碍、心肌病或难治性心力衰竭，其病理基础多为不可逆的心肌细胞损伤<sup>[2]</sup>。目前的心脏保护策略，如限制累积剂量、使用解毒剂右雷佐生(Dexrazoxane)、血管紧张素转化酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)、 $\beta$ -受体阻滞剂等仍存在保护效果有限、循证医学证据不足等问题，尚未形成规范化的防治方案<sup>[3]</sup>。近年来，多项临床试验(如EMPAREG-OUTCOMES<sup>[4]</sup>、DECLARE-TIMI 58<sup>[5]</sup>、DAPA-HF<sup>[6]</sup>等)证实，钠-葡萄糖协同转运蛋白-2抑制剂(sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors, SGLT2i)具有独立于其降糖作用的多靶点心脏保护机制，可明显降低心血管病死亡率<sup>[7]</sup>。值得关注的是，初步研究表明SGLT2i在发挥心脏保护作用的同时，并不干扰蒽环类药物的抗肿瘤疗效，这一特性为其在心脏肿瘤学领域的应用提供了重要优势<sup>[8]</sup>。本文系统综述SGLT2i在减轻蒽环类药物相关心脏毒性方面的最新研究进展，重点阐述其可能的机制，包括通过能量代谢重编程、线粒体保护、抗氧化作用、抗凋亡与自噬调节、铁死亡抑制、抗炎作用及抗纤维化作用等多途径发挥心肌保护效应，以期蒽环类药物相关心脏毒性的防治提供新的理论依据和研究思路。

## 1 蒽环类药物相关心脏毒性的病理机制

蒽环类药物相关心脏毒性的机制复杂，涉及氧化应激、线粒体功能障碍、铁死亡、DNA损伤、炎症与纤维化等多个环节<sup>[2]</sup>。

**1.1 氧化应激** 蒽环类药物通过醌基团的氧化还原反应循环生成大量活性氧(reactive oxygen species, ROS)，引发显著的氧化应激；由于心肌细胞线粒体密度高、耗氧量大，且内源性抗氧化酶活性相对有限，使其抗氧化防御系统不堪重负，难以有效清除ROS，最终导致蛋白、脂质与DNA损伤并触发细胞程序性死亡<sup>[2]</sup>。此外，ROS还能激活NOD样受体家族中的核苷酸结合结构域富含亮氨酸重复序列和含热蛋白结构域受体3(nucleotide-binding domain leucine-rich repeat and pyrin domain-containing receptor 3,

NLRP3)炎症小体，放大炎症反应，加速心肌结构与功能的恶化<sup>[9]</sup>。

**1.2 线粒体损伤与能量代谢障碍** 心肌细胞因其高能量需求特性，对线粒体功能损伤尤为敏感。蒽环类药物可特异性靶向心肌细胞线粒体，通过与内膜心磷脂结合，直接破坏电子传递链复合体的功能<sup>[1-2,10]</sup>。这导致线粒体膜电位崩溃、ATP合成受阻及细胞代谢紊乱，继而引发ROS生成急剧增加，加剧能量代谢障碍。此外，持续的线粒体损伤可促使细胞色素C释放至胞质，最终可激活天冬氨酸特异性的胱天蛋白酶(cysteine aspartic acid specific protease, caspase)依赖性凋亡通路<sup>[11-12]</sup>。

**1.3 铁死亡** 铁死亡已被证实是介导蒽环类药物心脏毒性的一个重要致病机制<sup>[13]</sup>。其致病过程始于蒽环类药物与DNA拓扑异构酶II $\beta$ (Top2 $\beta$ )的结合，进而引发线粒体铁超载及脂质过氧化，直接驱动心肌细胞死亡。这一机制构成了从急性心脏损伤到慢性心力衰竭演进的重要病理基础<sup>[14]</sup>。

**1.4 DNA损伤与Top2 $\beta$**  蒽环类药物可通过Top2相关通路在心肌细胞内诱导DNA损伤，并进一步导致转录失衡、线粒体功能障碍、氧化应激增加及细胞死亡。与增殖活跃的肿瘤细胞主要经Top2 $\alpha$ 介导发挥抗肿瘤作用不同，在终末分化且Top2 $\beta$ 持续表达的心肌细胞中，该过程更易表现为以Top2 $\beta$ 介导的心肌毒性，最终可导致进行性心肌损伤和心功能不全<sup>[2, 15-16]</sup>。

**1.5 炎症反应与细胞凋亡** 蒽环类药物能够激活Toll样受体4/核因子- $\kappa$ B(TLR4/NF- $\kappa$ B)信号通路，进而促使多种炎症因子大量释放。这种持续的炎症反应会引发心肌组织炎症、免疫细胞浸润及纤维化等一系列病理过程。该炎症反应与细胞凋亡过程相互促进，协同驱动心脏的病理性重构及功能恶化。研究发现，特异性阻断此炎症信号通路可部分缓解其心脏毒性，提示TLR4/NF- $\kappa$ B通路可能是干预蒽环类药物心脏毒性的一个潜在关键靶点<sup>[17]</sup>。

**1.6 心室重构与纤维化** 慢性蒽环类药物心脏毒性的典型病理特征表现为心肌间质纤维化与胶原过度沉积。这一改变可引发心室重构，表现为心室扩张及功能障碍<sup>[18]</sup>。上述重构过程是导致左心室射血分数下降及舒张功能障碍的核心环节，构成了患者晚期进展为心力衰竭的病理生理基础<sup>[11]</sup>。

蒽环类药物所致心脏毒性是一个涉及多机制、多环节的复杂病理过程，包括氧化应激、线粒体功

能障碍、铁死亡、DNA损伤、炎症反应及心肌纤维化等相互交织的致病途径。在临床防治方面，目前常用的策略包括右雷佐生、ACEI/血管紧张素Ⅱ受体阻滞剂(angiotensin receptor blocker, ARB)、 $\beta$ 受体阻滞剂等。然而，右雷佐生的使用常因可能影响抗肿瘤疗效而受到肿瘤学界的担忧<sup>[19]</sup>，其他传统心血管药物虽可在一定程度上延缓心功能恶化，却难以逆转已发生的心脏损伤。因此，探索兼具心脏保护效能且不影响抗肿瘤治疗效果的新型干预策略，已成为当前肿瘤心脏病学领域的重要研究方向。

## 2 SGLT2抑制剂：在蒽环类药物相关心脏毒性防治中的关键机制

SGLT2i，最初作为降糖药物用于治疗2型糖尿病患者，其通过抑制近端肾小管葡萄糖重吸收，增加尿糖排泄来降低血糖水平<sup>[20]</sup>。一系列大规模心血管结局试验及汇总分析显示，恩格列净(Empagliflozin)和达格列净(Dapagliflozin)等SGLT2i可显著降低2型糖尿病及非糖尿病患者的住院/恶化风险，并在部分心力衰竭或心肾代谢高危人群中降低心血管死亡风险，提示其具有独立于降糖作用之外的心脏保护效应<sup>[6, 21-23]</sup>。其心脏保护机制涉及改善心肌能量代谢、抗氧化、减轻心肌炎症反应、抗心肌纤维化、抗铁死亡等多个层面，恰与蒽环类药物心脏毒性的核心病理过程高度契合<sup>[8]</sup>，为SGLT2i在化疗相关心脏毒性中的潜在应用提供了理论支持。

**2.1 能量代谢重编程** 大量基础及临床前研究发现，SGLT2i在蒽环类药物所致心脏毒性中具有潜在的心脏保护作用，其机制不仅涉及传统的抗氧化、抗炎及改善心室重构等效应，还可能与保护线粒体功能、抑制细胞凋亡及改善心肌能量代谢等多通路作用有关<sup>[8, 24-25]</sup>。值得注意的是，SGLT2i可通过能量代谢重编程改善心肌能量的供需平衡<sup>[26]</sup>。具体而言，SGLT2i可轻度升高循环中的酮体水平，使心肌在代谢应激状态下更多地利用酮体作为能量底物。与葡萄糖或脂肪酸氧化相比，酮体代谢具有氧耗较低、ATP生成效率较高的特点，从而有助于提高心肌细胞的能量利用效率<sup>[27]</sup>。此外，SGLT2i还可改善线粒体功能并维持能量稳态，增强心肌细胞对氧化应激与代谢负荷的适应能力，这些作用在蒽环类药物诱发的线粒体损伤及能量供应障碍背景下显得尤为关键<sup>[28]</sup>。上述代谢重编程不仅优化了心肌的能量获取路径，还可间接抑制细胞凋亡进程，并改善心肌收缩功能，为蒽环类药物相关心脏毒性的防治提供新思路。虽然目前相关证据主要来自于动物实验和早期转化研究，但这一机制学解释为临床探索SGLT2i

在心脏保护中的拓展应用奠定了理论基础。

**2.2 线粒体保护** 多项基础与转化研究提示，SGLT2i可能通过保护线粒体功能减轻蒽环类药物诱发的心脏毒性，其机制涉及维持线粒体稳态、减少线粒体来源活性氧生成、改善心肌能量代谢并维持ATP合成能力，从而增强心肌在代谢及氧化应激状态下的耐受能力<sup>[8, 28-29]</sup>。上述线粒体功能的改善进一步有助于抑制细胞凋亡及相关炎症信号通路的激活，最终缓解蒽环类药物导致的心肌结构与功能损伤<sup>[8]</sup>。在糖尿病小鼠模型及离体心肌细胞中的研究证实，EMPA可使心肌线粒体ATP水平升高并增强其能量恢复能力<sup>[30]</sup>；近年来，大型动物模型研究进一步表明，在蒽环类药物干预背景下，SGLT2i可维持心肌能量代谢稳定，并显著减轻心脏组织损伤，为后续临床转化提供了关键的临床前依据<sup>[28]</sup>。这些发现不仅从代谢与细胞生物学层面深化了对SGLT2i心脏保护机制的理解，也为该类药物在合并心脏风险的肿瘤患者中的应用奠定了坚实的理论基础。

**2.3 抗氧化作用** 现有研究发现，SGLT2i缓解蒽环类药物诱导的心脏毒性作用可能与其抗氧化机制密切相关<sup>[8, 29, 31]</sup>。体外实验证实，EMPA可通过抑制钠-氢交换体及蛋白激酶C依赖的还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH)氧化酶激活途径，从而有效减少冠状动脉内皮细胞中ROS的生成<sup>[32]</sup>。在糖尿病动物模型中，SGLT2i不仅可改善心肌线粒体呼吸功能，还可显著抑制线粒体来源的过氧化氢生成，并恢复超氧化物歧化酶等内源性抗氧化酶的活性，提示其可通过增强整体抗氧化防御能力以缓解氧化应激损伤<sup>[33]</sup>。上述证据共同表明，SGLT2i可能通过降低ROS积累，并强化内源性抗氧化系统，在蒽环类药物相关心脏毒性中发挥保护作用。

**2.4 抗凋亡与自噬调节** 近年来的研究发现，SGLT2i在缓解蒽环类药物所致心脏毒性方面，除能量代谢改善与抗氧化效应外，还与其对细胞凋亡和自噬过程的调控密切相关。在基于人干细胞来源心肌细胞的体外实验及小鼠体内模型中，SGLT2i可通过抑制caspase-3的活化及c-Jun氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)信号通路的磷酸化，显著减轻阿霉素(doxorubicin, DOX)诱导的心肌细胞凋亡及心脏毒性<sup>[34]</sup>。同时，SGLT2i还可恢复并增强自噬流，表现为微管相关蛋白1轻链3 $\beta$ (microtubule associated protein 1 light chain 3 beta, LC3B)表达上调和p62蛋白水平下降，并通过激活沉默信息调节因子1(sirtuin 1, SIRT1)、抑制磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B/雷帕霉素靶蛋白(phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B/mechanistic target of rapamycin, PI3K/

Akt/mTOR)信号通路,促进受损线粒体与异常蛋白质的清除,进而保护心肌细胞免受损伤<sup>[35]</sup>。EMPA可通过激活腺苷酸活化蛋白激酶/沉默信息调节因子1/过氧化物酶体增殖物激活受体 $\gamma$ 共激活因子1 $\alpha$ (AMP-activated protein kinase/sirtuin 1/peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1 $\alpha$ , AMPK/SIRT1/PGC-1 $\alpha$ )信号通路,促进线粒体的生物合成并抑制心肌细胞凋亡,其在蒽环类药物相关心脏毒性防护中展现出“双重调控”作用:一方面,EMPA可上调线粒体功能相关因子,恢复能量代谢并抑制氧化应激,从而改善DOX导致的心肌线粒体损伤<sup>[29]</sup>。另一方面,EMPA可通过调节Beclin 1/Toll样受体9/沉默信息调节因子3(Beclin 1/Toll-like receptor 9/sirtuin 3, Beclin 1/TLR9/SIRT3)分子网络,增强自噬流、缓解DOX诱发的自噬障碍,并借助线粒体定位的TLR9-SIRT3复合体改善线粒体功能、减轻氧化应激与细胞凋亡,进而发挥心脏保护效应<sup>[36]</sup>。此外,EMPA还可通过抑制内质网应激,降低caspase-12与JNK的激活水平,并减轻氧化应激及炎症反应,从而抑制DOX诱导的心肌细胞凋亡,并提高细胞存活率<sup>[37]</sup>。上述多重机制的阐明,为SGLT2i作为心脏保护剂在肿瘤治疗相关心脏病学中的潜在转化应用提供了坚实的实验依据。

**2.5 铁死亡抑制** 研究显示,铁死亡在蒽环类药物心脏毒性中具有重要作用,其以铁依赖性脂质过氧化物蓄积为特征,可导致细胞膜损伤,并伴随线粒体功能障碍和能量代谢异常<sup>[38-40]</sup>。SGLT2i可能通过调节铁代谢并抑制脂质过氧化,进而发挥心脏保护作用。基础研究发现,SGLT2i可激活AMPK/核因子E2相关因子2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, NRF2)信号通路,降低细胞内游离铁及铁死亡相关因子的表达,减少脂质过氧化产物的积累,从而减轻铁死亡所致的损伤<sup>[41]</sup>。动物实验进一步证实,EMPA在缺血/损伤模型中能够使铁死亡标志物表达下调,并促进组织修复,提示其可通过抑制铁依赖性脂质过氧化来缓解持续性的氧化损伤<sup>[42]</sup>。临床队列研究发现,SGLT2i可上调谷胱甘肽过氧化物酶4(GSH-Px4)的活性,并降低促铁死亡标志物水平,从而抑制铁死亡进程<sup>[43]</sup>。此外,体外人心肌细胞实验及阿霉素小鼠模型实验证实,DAPA可明显降低脂质过氧化水平、改善线粒体形态及功能、抑制炎症因子表达,并防止心功能下降,从而有效缓解DOX诱导的心脏毒性<sup>[44]</sup>。总之,现有证据支持SGLT2i通过抑制铁死亡途径减轻蒽环类药物相关心脏毒性的机制假说,为该类药物的心脏保护作用提供了依据。

**2.6 抗炎作用** 现有基础与临床前研究提示,SGLT2i对DOX所致心脏毒性的保护作用部分源于其

抑制炎症反应的能力<sup>[44-45]</sup>。在机制上,SGLT2i可下调心肌组织及全身性促炎信号通路(如NF- $\kappa$ B与丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK),并抑制NLRP3炎症小体活化,从而减少促炎细胞因子[包括白细胞介素(interleukin)-1 $\beta$ 、IL-6及肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )]释放及炎症细胞浸润,限制炎症介导的组织损伤及心脏重构<sup>[8, 44]</sup>。多项动物及细胞实验显示,EMPA或DAPA干预后,心肌NF- $\kappa$ B表达水平,以及循环或组织中的炎症标志物水平明显降低,并伴随心功能改善及纤维化减轻<sup>[31, 44-45]</sup>。综合现有临床前及观察性临床证据进一步提示,SGLT2i可能通过代谢-免疫交互机制(如减轻氧化应激、抑制NLRP3及改善线粒体功能)协同发挥抗炎作用<sup>[8]</sup>。以上证据表明,抗炎机制是SGLT2i防治蒽环类药物相关心脏毒性的一个重要方向。

**2.7 抗纤维化作用** 现有基础与临床前研究提示,SGLT2i可通过多条分子通路抑制心肌纤维化,从而减轻蒽环类药物诱导的心肌重塑<sup>[31, 34]</sup>。体外研究表明,EMPA及DAPA可抑制血管紧张素II(angiotensin II, Ang II)/转化生长因子- $\beta_1$ (transforming growth factor- $\beta_1$ , TGF- $\beta_1$ )诱导的心脏成纤维细胞活化,并降低胶原及 $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白( $\alpha$ -smooth muscle actin,  $\alpha$ -SMA)的表达水平,提示这两种药物具有直接抑制促纤维化信号的能力<sup>[46]</sup>。动物模型进一步证实,SGLT2i可抑制Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路活化,并恢复基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)/基质金属蛋白酶组织抑制剂(tissue inhibitors of metalloproteinases, TIMPs)的平衡,减少间质胶原沉积与组织学纤维化,从而改善室壁重构及射血分数<sup>[47-48]</sup>。此外,在多柔比星相关心脏毒性前临床模型中,EMPA可通过减轻氧化应激和线粒体功能/能量代谢紊乱,激活AMPK/SIRT-1/PGC-1 $\alpha$ 相关通路,并抑制ROS/JNK相关损伤信号、减少心肌细胞凋亡,从而减轻心功能损害及心肌纤维化<sup>[29, 34]</sup>。

综上所述,SGLT2i可通过多靶点干预来缓解蒽环类药物所致的心脏毒性作用,具有潜在临床应用前景。其在能量代谢重塑、线粒体功能保护、抗氧化应激、凋亡与自噬调节、铁死亡抑制及抗炎反应等方面的多重效应,系统覆盖了蒽环类药物心脏损伤的核心病理生理环节。

### 3 多维证据整合与SGLT2抑制剂的心脏保护潜能

在前述机制研究基础上,现有证据已从体外细胞实验和啮齿类动物模型逐步拓展至大型动物研究及初步人群研究,整体结果提示SGLT2i在蒽环类药物相关心脏毒性中具有潜在的心脏保护作用。尽管

不同研究在实验模型、给药时机、干预剂量及观察终点方面存在一定差异，但其主要结论总体较为一致，即SGLT2i可在不同层面改善蒽环类药物所致的心脏损伤，表现为改善左心室功能、减轻心肌细胞凋亡与线粒体损伤、降低氧化应激及炎症反应，并在部分研究中显示出抑制心肌纤维化和延缓心室重构的作用。由表1<sup>[24,28-29,34,44,49-54]</sup>可见，现有动物实验、临床前研究及初步人群研究均提示SGLT2i在蒽环类

药物相关心脏毒性中具有潜在心脏保护作用。其主要保护效应涉及改善心功能、维持线粒体稳态、减轻氧化应激与炎症反应，但相关结论仍有待更高质量的前瞻性研究进一步证实。

#### 4 总结与展望

近年来，大量基础与转化研究提示，SGLT2i对蒽环类药物相关的心脏毒性具有保护作用：改善心

表1 SGLT2抑制剂在蒽环类药物相关心脏毒性中的主要动物实验及人群研究

Tab.1 Major animal and human studies of SGLT2 inhibitors in anthracycline-related cardiotoxicity

研究	研究类型	研究对象	药物	主要发现	可能机制
Chen等 <sup>[29]</sup>	动物实验(雄性大鼠)	阿霉素诱导的心脏毒性	恩格列净	恩格列净能减轻阿霉素导致的心脏功能损害，并改善线粒体/氧化应激相关指标	可能通过激活AMPK/SIRT-1/PGC-1 $\alpha$ 信号通路，促进线粒体生物生成、改善能量代谢并减轻了氧化应激
Ulusan等 <sup>[49]</sup>	动物实验(雄性大鼠)	阿霉素诱导的心脏毒性	达格列净	达格列净可减轻阿霉素导致的心脏损伤	未深入探讨具体的分子机制，对潜在机制进行了讨论。达格列净可能通过抗氧化应激、抗炎与抗纤维化、稳定电生理等方面对抗阿霉素诱导的心脏毒性
Medina-Hernández等 <sup>[28]</sup>	动物实验(猪)	阿霉素诱导的心脏毒性	恩格列净	恩格列净可在大动物模型中减轻蒽环类药物所致心脏毒性，并保留心肌能量储备	可能通过维持心肌能量代谢和保护线粒体结构及功能发挥作用
Quagliarriello等 <sup>[44]</sup>	临床前基础研究(体外细胞实验和体内动物实验)	阿霉素诱导的心脏毒性	达格列净	达格列净可降低炎症标志物和NF- $\kappa$ B通路活性，并减轻心脏损伤	可能通过改善细胞代谢与钙稳态、减轻氧化应激并抑制NLRP3/MyD88/NF- $\kappa$ B炎症通路发挥作用
Chang等 <sup>[34]</sup>	临床前机制研究(体外细胞实验和体内动物实验)	阿霉素诱导的心脏毒性	恩格列净	恩格列净可减轻阿霉素所致心脏功能损害和心肌细胞凋亡	可能通过抑制JNK信号通路活化并减少ROS生成，进而下调凋亡相关反应
Quagliarriello等 <sup>[50]</sup>	临床前研究(乳腺癌患者合并小鼠模型)	短期蒽环+HER2阻断剂诱导的心脏毒性	达格列净	达格列净在蒽环类/曲妥珠单抗治疗背景下表现出心肾保护及抗炎作用	可能通过抑制炎症通路、减轻氧化应激、抑制细胞凋亡及保护线粒体功能发挥作用
Guo等 <sup>[51]</sup>	临床转化研究	阿霉素相关心脏毒性	恩格列净	恩格列净可能减轻阿霉素相关心脏毒性	可能通过改善心肌能量代谢并减轻心脏萎缩发挥保护作用
Daniele等 <sup>[52]</sup>	病例对照研究	多柔比星化疗的乳腺癌患者	恩格列净	恩格列净使用者癌症治疗相关心脏功能障碍发生率较低	可能与减轻炎症反应、抑制心肌细胞凋亡和纤维化、改善能量代谢及氧化应激有关
Bhatti等 <sup>[53]</sup>	回顾性队列研究	接受潜在心脏毒性抗肿瘤治疗的癌症且伴有2型糖尿病患者	多种SGLT2i	SGLT2i使用与癌症治疗相关心脏功能障碍风险降低相关	可能通过改善心肌能量代谢、减轻氧化应激与炎症、抑制心肌纤维化与重构、调节细胞自噬与抗凋亡等多途径发挥作用
Goje等 <sup>[24]</sup>	系统综述	阿霉素心脏毒性文献综述	多种SGLT2i	总结了SGLT2i在蒽环类药物相关心脏毒性中的潜在机制与前临床证据	可能通过多种机制发挥心脏保护作用：减轻氧化应激、抗炎作用、改善能量代谢、抑制细胞死亡通路、促进自噬、改善血流动力学
Simela等 <sup>[54]</sup>	系统综述	肿瘤治疗相关的心脏毒性	SGLT2i	探讨SGLT2i在肿瘤治疗相关心血管毒性(包括蒽环类药物)中的作用机制与临床启示	SGLT2i的心脏保护作用主要源于其多效性机制，核心是抗炎、抗氧化、抗凋亡的“三联”机制

HER2. 人表皮生长因子受体2; SGLT2i. 钠-葡萄糖协同转运蛋白-2抑制剂; NF- $\kappa$ B. 核因子- $\kappa$ B; JNK. c-Jun氨基末端激酶; ROS. 活性氧; AMPK/SIRT-1/PGC-1 $\alpha$ . 腺苷酸活化蛋白激酶/沉默信息调节因子1/过氧化物酶体增殖物激活受体 $\gamma$ 共激活因子1 $\alpha$ ; NLRP3/MyD88/NF- $\kappa$ B. 核苷酸结合结构域富含亮氨酸重复序列和含热蛋白结构域受体3/髓样分化因子88/核因子 $\kappa$ B

功能指标、减少心肌细胞凋亡与线粒体损伤,并降低氧化应激与炎症反应<sup>[28,34,44]</sup>。主要作用机制包括抑制线粒体 ROS 生成并维持能量代谢稳态、通过 AMPK/SIRT1/PGC-1 $\alpha$  途径促进线粒体生物发生与自噬、抑制 NLRP3 炎症小体及减轻心肌间质纤维化。现有若干观察性临床研究提示,合并使用 SGLT2i 的蒽环类化疗的患者左室功能下降或癌症治疗相关功能障碍的风险可能较低<sup>[52-53]</sup>。综上所述,现有证据提示 SGLT2i 可通过“抗氧化-抗炎-线粒体保护”等多通路协同机制发挥心脏保护效应,其中基于临床前的证据提示,改善线粒体能量代谢与抑制 NLRP3 炎症小体活化被视为最具转化潜力的关键环节,但这些证据多来自回顾性研究或糖尿病/心衰人群,缺乏针对无心血管合并症化疗患者的大规模前瞻性随机对照试验。未来需通过多中心前瞻性研究(结合生物标志物进行风险分层),明确给药时机、剂量与长期安全性,评估与现有心脏保护策略的联合效果,并深入探讨其在铁死亡、自噬平衡及肿瘤免疫微环境中的作用机制研究,以推动 SGLT2i 成为心脏肿瘤学实践中具有潜力的核心干预手段。

#### 【参考文献】

- [1] Linders AN, Dias IB, López Fernández T, *et al.* A review of the pathophysiological mechanisms of doxorubicin-induced cardiotoxicity and aging[J]. *NPJ Aging*, 2024, 10(1): 9.
- [2] Camilli M, Cipolla CM, Dent S, *et al.* Anthracycline cardiotoxicity in adult cancer patients: JACC: CardioOncology state-of-the-art review[J]. *JACC CardioOncol*, 2024, 6(5): 655-677.
- [3] Vejpongsa P, Yeh ETH. Prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity challenges and opportunities[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64(9): 938-945.
- [4] Zinman B, Wanner C, Lachin JM, *et al.* Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(22): 2117-2128.
- [5] 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.
- [6] McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, *et al.* Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(21): 1995-2008.
- [7] Chen YR, Zhu FY, Zhou R. SGLT2 inhibitors for alleviating heart failure through non-hypoglycemic mechanisms[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2024, 11: 1494882.
- [8] Dabour MS, George MY, Daniel MR, *et al.* The cardioprotective and anticancer effects of SGLT2 inhibitors: JACC: CardioOncology state-of-the-art review[J]. *JACC CardioOncol*, 2024, 6(2): 159-182.
- [9] Vitale R, Marzocco S, Popolo A. Role of oxidative stress and inflammation in doxorubicin-induced cardiotoxicity: a brief account [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(13):7477.
- [10] Fox CA, Romenskaia I, Dagda RK, *et al.* Cardiolipin nanodisks confer protection against doxorubicin-induced mitochondrial dysfunction[J]. *Biochim Biophys Acta Biomembr*, 2022, 1864(10): 183984.
- [11] Díaz-Guerra A, Villena-Gutiérrez R, Clemente-Moragón A, *et al.* Anthracycline cardiotoxicity induces progressive changes in myocardial metabolism and mitochondrial quality control: novel therapeutic target[J]. *JACC CardioOncol*, 2024, 6(2): 217-232.
- [12] Shi S, Chen Y, Luo Z, *et al.* Role of oxidative stress and inflammation-related signaling pathways in doxorubicin-induced cardiomyopathy[J]. *Cell Commun Signal*, 2023, 21(1): 61.
- [13] Sun S, Shen J, Jiang J, *et al.* Targeting ferroptosis opens new avenues for the development of novel therapeutics[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 372.
- [14] Szponar J, Ciechanski E, Ciechanska M, *et al.* Evolution of theories on doxorubicin-induced late cardiotoxicity-role of topoisomerase [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(24):13567.
- [15] Jirkovský E, Jirkovská A, Bavlovič -Piskáčková H, *et al.* Clinically translatable prevention of anthracycline cardiotoxicity by dexrazoxane is mediated by topoisomerase II beta and not metal chelation[J]. *Circ Heart Fail*, 2021, 14(11): e008209.
- [16] Saroj N, Dholaniya PS, Alvi SB, *et al.* siRNA-mediated knockdown of TOP2B protects hiPSC-derived cardiomyocytes from doxorubicin-induced toxicity[J]. *Life Sci*, 2025, 371: 123595.
- [17] Sumneang N, Tanajak P, Oo TT. Toll-like receptor 4 inflammatory perspective on doxorubicin-induced cardiotoxicity[J]. *Molecules*, 2023, 28(11): 4294.
- [18] Chen Y, Yang W, Cui X, *et al.* Research progress on the mechanism, monitoring, and prevention of cardiac injury caused by antineoplastic drugs-anthracyclines[J]. *Biology (Basel)*, 2024, 13(9):689.
- [19] Ganatra S, Nohria A, Shah S, *et al.* Upfront dexrazoxane for the reduction of anthracycline-induced cardiotoxicity in adults with preexisting cardiomyopathy and cancer: a consecutive case series [J]. *Cardiooncology*, 2019, 5: 1.
- [20] Tuttle KR. Digging deep into cells to find mechanisms of kidney protection by SGLT2 inhibitors[J]. *J Clin Invest*, 2023, 133(5): e167700.
- [21] Usman MS, Bhatt DL, Hameed I, *et al.* Effect of SGLT2 inhibitors on heart failure outcomes and cardiovascular death across the cardiometabolic disease spectrum: a systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2024, 12(7): 447-461.
- [22] Inzucchi SE, Claggett BL, Vaduganathan M, *et al.* Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction by baseline glycaemic status (DELIVER): a subgroup analysis from an international, multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2022, 10(12): 869-881.
- [23] Filippatos G, Butler J, Farmakis D, *et al.* Empagliflozin for heart failure with preserved left ventricular ejection fraction with and without diabetes[J]. *Circulation*, 2022, 146(9): 676-686.
- [24] Goje ID, Goje GI, Ordodi VL, *et al.* Doxorubicin-induced cardiotoxicity and the emerging role of SGLT2 inhibitors: from glycemic control to cardio-oncology[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2025, 18(5):681.
- [25] Zebrowska AM, Borowiec A. Potential new applications of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors across the continuum of cancer-related cardiovascular toxicity[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2025, 18(6):857.

- [26] Packer M. SGLT2 inhibitors: role in protective reprogramming of cardiac nutrient transport and metabolism[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2023, 20(7): 443-462.
- [27] Chase D, Eykyn TR, Shattock MJ, *et al.* Empagliflozin improves cardiac energetics during ischaemia/reperfusion by directly increasing cardiac ketone utilization[J]. *Cardiovasc Res*, 2023, 119(16): 2672-2680.
- [28] Medina-Hernández D, Cádiz L, Mastrangelo A, *et al.* SGLT2i therapy prevents anthracycline-induced cardiotoxicity in a large animal model by preserving myocardial energetics[J]. *JACC CardioOncol*, 2025, 7(2): 171-184.
- [29] Chen M. Empagliflozin attenuates doxorubicin-induced cardiotoxicity by activating AMPK/SIRT-1/PGC-1 $\alpha$  -mediated mitochondrial biogenesis[J]. *Toxicol Res (Camb)*, 2023, 12(2): 216-223.
- [30] Choi J, Matoba N, Setoyama D, *et al.* The SGLT2 inhibitor empagliflozin improves cardiac energy status *via* mitochondrial ATP production in diabetic mice[J]. *Commun Biol*, 2023, 6(1): 278.
- [31] Wang Y, Wang Z, Guo X, *et al.* Empagliflozin attenuates DOX-induced cardiotoxicity by inhibiting RIPK1-mediated endoplasmic reticulum stress and autophagy[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2025, 1871(6): 167898.
- [32] Li X, Wang M, Kalina J O, *et al.* Empagliflozin prevents oxidative stress in human coronary artery endothelial cells *via* the NHE/PKC/NOX axis[J]. *Redox Biol*, 2024, 69: 102979.
- [33] Koizumi T, Watanabe M, Yokota T, *et al.* Empagliflozin suppresses mitochondrial reactive oxygen species generation and mitigates the inducibility of atrial fibrillation in diabetic rats[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2023, 10: 1005408.
- [34] Chang HY, Hsu HC, Fang YH, *et al.* Empagliflozin attenuates doxorubicin-induced cardiotoxicity by inhibiting the JNK signaling pathway[J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 176: 116759.
- [35] Luo J, He M, Liang C, *et al.* Canagliflozin reverses doxorubicin-induced cardiotoxicity *via* restoration of autophagic homeostasis[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2025, 495: 117183.
- [36] Wang CY, Chen CC, Lin MH, *et al.* TLR9 binding to beclin 1 and mitochondrial SIRT3 by a sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor protects the heart from doxorubicin toxicity[J]. *Biology (Basel)*, 2020, 9(11):369.
- [37] Malik A, Bagchi AK, Jassal DS, *et al.* Doxorubicin-induced cardiomyopathy is mitigated by empagliflozin *via* the modulation of endoplasmic reticulum stress pathways[J]. *Mol Med Rep*, 2024, 29(5): 74.
- [38] Wu L, Zhang Y, Wang G, *et al.* Molecular mechanisms and therapeutic targeting of ferroptosis in doxorubicin-induced cardiotoxicity[J]. *JACC Basic Transl Sci*, 2024, 9(6): 811-826.
- [39] Abe K, Ikeda M, Ide T, *et al.* Doxorubicin causes ferroptosis and cardiotoxicity by intercalating into mitochondrial DNA and disrupting Alas1-dependent heme synthesis[J]. *Sci Signal*, 2022, 15(758): eabn8017.
- [40] Ta N, Qu C, Wu H, *et al.* Mitochondrial outer membrane protein FUNDC2 promotes ferroptosis and contributes to doxorubicin-induced cardiomyopathy[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2022, 119(36): e2117396119.
- [41] Lu Q, Yang L, Xiao JJ, *et al.* Empagliflozin attenuates the renal tubular ferroptosis in diabetic kidney disease through AMPK/NRF2 pathway[J]. *Free Radic Biol Med*, 2023, 195: 89-102.
- [42] Han JX, Luo LL, Wang YC, *et al.* SGLT2 inhibitor empagliflozin promotes revascularization in diabetic mouse hindlimb ischemia by inhibiting ferroptosis[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2023, 44(6): 1161-1174.
- [43] Asil H, Demiryürek AT, Düzen IV, *et al.* Effects of empagliflozin and dapagliflozin on serum humanin, MOTS-c levels, nitrosative stress, and ferroptosis parameters in diabetic patients with heart failure[J]. *Eur J Pharmacol*, 2024, 982: 176934.
- [44] Quagliariello V, Canale ML, Bisceglia I, *et al.* Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor dapagliflozin prevents ejection fraction reduction, reduces myocardial and renal NF- $\kappa$ B expression and systemic pro-inflammatory biomarkers in models of short-term doxorubicin cardiotoxicity[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2024, 11: 1289663.
- [45] Zou Y, Li J, Xu C, *et al.* Empagliflozin alleviates doxorubicin-induced myocardial injury by inhibiting RIP3-dependent TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B signaling pathway[J]. *Biochem Pharmacol*, 2025, 242(Pt 1): 117277.
- [46] Ma HX, Wu K, Dong FH, *et al.* Effects of empagliflozin and dapagliflozin in alleviating cardiac fibrosis through SIRT6-mediated oxidative stress reduction[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 30764.
- [47] Yuan X, Pan L, Zhang C, *et al.* Empagliflozin improves pressure-overload-induced cardiac hypertrophy by inhibiting the canonical Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway[J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1499542.
- [48] Bruckert C, Matsushita K, Mroueh A, *et al.* Empagliflozin prevents angiotensin II-induced hypertension related micro and macrovascular endothelial cell activation and diastolic dysfunction in rats despite persistent hypertension: Role of endothelial SGLT1 and 2[J]. *Vascul Pharmacol*, 2022, 146: 107095.
- [49] Uluhan S, Güle K, Peynirci A, *et al.* Dapagliflozin may protect against doxorubicin-induced cardiotoxicity[J]. *Anatol J Cardiol*, 2023, 27(6): 339-347.
- [50] Quagliariello V, Di Mauro A, Ferrara G, *et al.* Cardio-renal and systemic effects of SGLT2i dapagliflozin on short-term anthracycline and HER-2-blocking agent therapy-induced cardiotoxicity[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2025, 14(5):612.
- [51] Guo Z, Javaheri A. Empagliflozin to prevent doxorubicin cardiotoxicity[J]. *JACC CardioOncol*, 2025, 7(2): 185-187.
- [52] Daniele AJ, Gregoriotti V, Costa D, *et al.* Use of EMPagliflozin in the prevention of CARDiotoxicity: the EMPACARD - PILOT trial [J]. *Cardiooncology*, 2024, 10(1):58.
- [53] Bhatti AW, Patel R, Dani SS, *et al.* SGLT2i and primary prevention of cancer therapy-related cardiac dysfunction in patients with diabetes[J]. *JACC CardioOncol*, 2024, 6(6): 863-875.
- [54] Simela C, Walker JM, Ghosh AK, *et al.* SGLT2 inhibitors for prevention and management of cancer treatment-related cardiovascular toxicity: a review of potential mechanisms and clinical insights[J]. *Cardiooncology*, 2025, 11(1): 15.

(责任编辑: 张小利)