

引用本文:陈萌,蒋志新,单其俊.钠-葡萄糖协同转运蛋白抑制剂治疗心力衰竭的研究进展[J].安徽医药,2021,25(12):2342-2345.DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2021.12.003.



◇ 综述 ◇

钠-葡萄糖协同转运蛋白抑制剂治疗心力衰竭的研究进展

陈萌,蒋志新,单其俊

作者单位:南京医科大学第一附属医院心血管内科,江苏 南京 210029

通信作者:单其俊,男,主任医师,博士生导师,研究方向为心脏电生理与起搏的临床和基础研究及心力衰竭和高血压等诊治,

Email: qjshan@njmu.edu.cn

基金项目:国家自然科学基金项目(81770333)

摘要: 钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂(SGLT2i)是一类新型口服降糖药。大量临床研究表明:SGLT2i可通过非胰岛素依赖机制降低心血管疾病病死率和心力衰竭住院率,有望成为心力衰竭治疗的基础药物之一。本综述总结了SGLT2i治疗心力衰竭的潜在机制和相关临床研究进展。

关键词: 心力衰竭; 钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂; 糖尿病; 每搏输出量

Research progress of Sodium - glucose co-transporter 2 inhibitor in the treatment of heart failure

CHEN Meng,JIANG Zhixin,SHAN Qijun

Author Affiliation:Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu 210029, China

Abstract: Sodium - glucose co-transporter 2 inhibitor (SGLT2i) is a new type of oral hypoglycemic agent. A large number of clinical studies have shown that SGLT2i can reduce mortality of cardiovascular diseases and hospitalization rate of heart failure through the non-insulin-dependent mechanism. It is expected to become one of the basic drugs for heart failure. This review summarizes possible mechanism of SGLT2i in the treatment of heart failure and the related clinical advances.

Key words: Heart failure; SGLT2 inhibitor; Diabetes mellitus; Stroke volume

钠-葡萄糖协同转运蛋白2是一种高容量、低亲和力的膜转运蛋白。在健康的人类和实验动物中,该蛋白几乎仅在近端小管的初始卷曲部分(S1段)刷状缘上皮表达,占葡萄糖再吸收的90%~95%。糖尿病病人会表达更多该蛋白进而增加对葡萄糖的重吸收^[1]。钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂(sodium - glucose co-transporter 2 inhibitor, SGLT2i),是一类新型口服降糖药物的总称,有类似的作用机制及药代动力学和药效学作用,作用于肾脏,通过抑制钠-葡萄糖协同转运蛋白2减少肾近端小管中葡萄糖的再吸收,促进尿糖的排泄,从而发挥降糖作用^[2]。在美国和欧洲批准上市的SGLT2i药物有达格列净、恩格列净、卡格列净和埃格列净,另有三种分别为伊格列净、鲁格列净和托格列净,在日本也被获批上市。糖尿病是心力衰竭进展的独立危险因素,女性和男性2型糖尿病(T2DM)病人一生中患心力衰竭的风险分别增加5倍和2.4倍^[3]。近年来发现SGLT2i可使心血管获益,2019年欧洲心脏病学

学会(ESC)/欧洲糖尿病研究协会(EASD)指南中推荐恩格列净、卡格列净或达格列净作为2型糖尿病合并动脉硬化性心血管疾病病人的一线用药。此外,达格列净也已被批准可用于成人射血分数降低型心力衰竭(HFrEF)。本研究主要阐述SGLT2i治疗心力衰竭的潜在机制和相关临床研究进展。

1 作用机制

高达70%的T2DM病人发生左室肥厚,后者是决定心血管预后的重要因素。其次,在糖尿病病人中,左室舒张功能不全普遍存在,是导致心力衰竭风险增加的最早改变。另糖尿病病人常伴有高血脂、高血压、胰岛素抵抗等代谢紊乱,引起血管内皮细胞病理损伤^[4]。此外,长期高血糖状态导致肾素血管紧张素醛固酮系统过度激活、晚期糖基化终末产物增多、氧化应激、炎症、细胞凋亡、启动和加速动脉粥样硬化的发生发展^[5]。与微血管性冠状动脉疾病共同加速糖尿病性心肌病的发生,从而导致心力衰竭^[6]。近年来有研究表明,应用SGLT2i药物可

降低心衰风险及住院率,并使心血管疾病病死率下降。下文总结 SGLT2i 药物对心脏起保护作用的可能相关作用机制。

1.1 减轻心脏负荷 Sattar 等^[7]认为 SGLT2i 可能早期通过改善心脏血流动力学进而调节心室功能。研究表明,组织和皮肤中的钠离子含量增多与心室肥厚有关^[8]。SGLT2i 可通过直接抑制肾脏钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 活性并可调节交感神经活性^[9],共同促进钠和葡萄糖排泄降低心脏前负荷。葡萄糖排泄不仅降低血糖,也可促进渗透性利尿和热量消耗,使血压下降减轻后负荷^[10]。与利尿剂不同的是,SGLT2i 选择性地从组织间隙而非血管腔内清除液体,可能通过无渗透活性钠的外周隔离机制,当达到稳定状态时利尿作用逐渐减弱,从而在改善器官灌注的同时,减少对血容量的相对影响^[11]。

1.2 改善心肌代谢 线粒体功能障碍与心室肥厚和纤维化有关^[12]。SGLT2i 可通过诱导相关酶机制,减少线粒体 DNA 损伤和氧化应激,激活线粒体生物合成,降低葡萄糖氧化和增加酮体、脂肪酸和支链氨基酸的利用,为心力衰竭细胞提供更多能量。Uthman 等^[13]研究发现,SGLT2i 对钠氢交换体(Na^+/H^+ exchanger, NHE)的细胞外钠离子结合位点具有高亲和力,通过抑制 NHE 活性,增加线粒体中钙离子浓度,优化心脏线粒体的功能和能量。Uthman 等^[14]还发现在离体完整的心脏中,可通过抑制缺血心肌的 NHE 而对心脏产生保护效应。Youm 等^[15]的非糖尿病性缺血性心肌病猪模型表明,SGLT2i 通过增加脂肪酸氧化和生酮作用,触发类似禁食状态,减少脂肪组织和肝脂肪变性。酮体还通过抑制核昔寡聚作用域样受体 P3 的活性发挥抗炎、抗氧化作用。其次,SGLT2i 刺激肾脏增加促红细胞生成素分泌,改善心脏供氧。此外,SGLT2i 的血管舒张作用可能与 NHE 抑制后内皮细胞或血管平滑肌细胞中钙离子的降低有关。Pabel 等^[16]还发现通过增强肌丝调节蛋白的磷酸化水平,改善心脏顺应性进而改善舒张功能,从而对心肌产生直接多效性作用。

1.3 减少其他相关危险因素 除上述作用外,SGLT2i 已被证实可减少多种与心力衰竭相关的危险因素,如体重、尿酸、蛋白尿、血脂和慢性肾病等^[17]。此外,还具有改善血管内皮功能、降低动脉硬化、减少血管阻力、调节交感神经活性、抗心律失常和心肌重构^[18]等生物学效应并可通过减少内脏和心外膜脂肪,改善胰岛素抵抗、减少促炎性细胞因子^[19]。已有研究显示 SGLT2i 可减少脂肪组织,进而改善非酒精性脂肪肝肝病,后者与不良心血管事件的风险增加相关^[20]。同时,SGLT2i 也可改善冠状动

脉微血管功能和收缩性能,而这两项指标对人类心血管结局具有很强的预测价值。

2 临床研究

2.1 在糖尿病病人中的研究 目前 SGLT2i 在 T2DM 中有三项大型心血管结局研究,分别是 EMPA-REG OUTCOME^[21],CANVAS Program^[22]和 DECLARE-TIMI 58^[23]。

EMPA-REG OUTCOME 是一项大型、多中心、随机、双盲、对照试验。研究恩格列净对患有心血管疾病的 T2DM 成人心血管事件的影响,共纳入 7 020 例,平均随访 3.1 年。与安慰剂相比,恩格列净主要心血管不良事件(MACE)降低 14%,心血管死亡降低 38%,全因死亡降低 32%,心力衰竭住院风险降低 35%。其中,恩格列净治疗组首次心力衰竭住院率和心力衰竭恶化住院率与安慰剂相比差异有统计学意义。该试验中恩格列净仅发挥微弱的降糖作用,首次证实了 SGLT2i 可显著改善糖尿病的心血管预后,为其心血管保护作用提供了可靠依据。对 T2DM 合并动脉硬化性心血管疾病病人的降糖治疗方案制定具有里程碑式意义。

CANVAS Program 汇集了两项试验数据,即 CANVAS 和 CANVAS-R 的综合分析,纳入确诊动脉硬化性心血管疾病或具有心血管疾病高危因素的 T2DM 病人,共计 10 142 例,约 34% 仅具有高危因素的病人。平均随访 3.6 年。卡格列净治疗组的 MACE 降低 14%,心力衰竭住院风险降低 33%。在心血管结局方面,CANVAS 试验和 CANVAS-R 试验相似。在大量预设亚组中,除根据基线利尿剂使用情况定义定义的亚组外,其余主要结局的影响基本一致。而在包括全因死亡和心血管原因死亡的单个事件方面差异无统计学意义。该试验将 SGLT2i 的心血管获益扩展到无症状性心血管疾病病人中,提示可能获益的群体增多。

DECLARE-TIMI 58 试验共 17 160 例病人,约 59% 仅具有高危因素的病人。中位随访期为 4.2 年。达格列净组心血管死亡和心力衰竭住院治疗的复合风险降低 17%,反映了较低的心力衰竭住院发生率。这一结果在多个亚组中基本一致,提示达格列净可在广泛的高危人群中预防包括心力衰竭住院在内的心血管事件。但达格列净在降低主要终点事件发生率方面差异无统计学意义,未观察到较低的心血管原因死亡率或全因死亡率,可能与人群差异、纳入标准更加严格有关。

上述 3 个试验均显示在应用 SGLT2i 治疗后,心力衰竭住院治疗、心血管死亡风险显著降低。无论是否有心力衰竭等心血管病史,心力衰竭住院率

的降低都是显著的。此外, Zelniker 等^[24]对上述三项试验进行了荟萃分析, 得出结论: (1) 在患有心血管疾病的病人中, SGLT2i 降低了 11% 的 MACE。(2) 不论是否有心血管疾病或心脏衰竭病史, SGLT2i 降低了 23% 的心血管死亡或因心力衰竭住院的风险并可使肾脏疾病进展的风险降低 45%。(3) SGLT2i 改善心力衰竭住院率与病人基础肾功能有关, 肾功能越差者, 改善越显著, 无关乎是否有动脉粥样硬化性心血管疾病或心脏衰竭病史。它们在减少因心力衰竭住院治疗方面差异有统计学意义。

总之, 上述大型试验研究结果均支持现有临床指南推荐 SGLT2i 用于 T2DM 合并心衰的治疗, 为将来该类药物的拓展使用提供更多可靠依据。

2.2 在 HFrEF 中的研究 DAPA-HF^[25] 试验是第一个在 HFrEF 人群中开展的多中心、随机、双盲对照三期临床试验。中位随访期为 1.62 年。达格列净显著降低心力衰竭恶化复合风险达 26%, 降低心血管原因死亡风险达 18%, 降低全因死亡风险达 17%。无论基线血糖状况及糖化血红蛋白水平, 达格列净均可显著降低心血管死亡或心力衰竭恶化风险达 27%。这一结果直接显示了达格列净对于心力衰竭病人的治疗获益, 并可明显改善病人的症状、功能和生活质量。另外达格列净在心血管方面的获益各年龄组间差异无统计学意义。这项研究结果提示 SGLT2i 可能通过非降糖机制使心血管受益, 为心衰病人提供了新的治疗选择。

2.3 其他 EMPRISE 的第一个中期分析表明: 在 T2DM 病人中, 不论是否合并有心血管疾病, 与二肽基肽酶-4 (DDP-4) 抑制剂相比, 不同剂量的恩格列净均可使心力衰竭住院风险降低 50%^[26], 对 EMPA-REG OUTCOME 试验的心血管结局进行了充分补充。加之, 近期有研究发现新四联治疗(血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂、 β 受体阻滞剂、醛固酮受体阻滞剂和 SGLT2i)与传统心力衰竭治疗相比, 心血管死亡或心力衰竭再入院的主要复合终点事件降低 62%, 心血管死亡风险降低 50%, 心力衰竭入院风险和全因死亡风险分别降低 68% 和 47%, 并可分别延缓 55 岁及 80 岁年龄阶段的心血管死亡及心力衰竭首次住院^[27]。

2.4 正在进行中的研究 正在进行的关于 SGLT2i 的随机对照试验主要包括以下几个方面: (1) 在 T2DM 中的心血管结局探索, 如关于埃格列净的 the VERTIS-CV 试验 (NCT01986881) 和关于索格列净的 The SCORED 试验 (NCT03315143) 等; (2) 预防 T2DM 合并症的探索, 如 the PREHYPED 试验 (NCT01001962) 等; (3) 在心衰病人中的效应探索,

如关于射血分数保留性心力衰竭 (heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF) 的 The DELIVER 试验 (NCT03619213)、the EMPEROR Preserved 试验 (NCT03057951) 和关于 HFrEF 的 the EMPEROR Reduced 试验 (NCT03057977) 以及关于急性心衰的 the SOLOIST-WHF 试验 (NCT03521934) 等。

3 未来研究方向

3.1 HFpEF 左室舒张功能不全是发生 HFpEF 的主要原因, 并可预测该人群的心血管疾病事件^[28]。此外, 糖尿病病人更易发生舒张功能受损^[29]。而目前的临床研究均未能证实有药物能改善 HFpEF 病人的预后和降低病死率。相关研究发现, 在 HFpEF 非糖尿病小鼠模型中, 不显著影响血压或血糖的情况下, 恩格列净可减轻左心室质量, 减弱室壁张力的增加从而改善舒张功能受损^[30]。类似的, 在患有 HFpEF 的糖尿病病人中, SGLT2i 可改善左室舒张功能参数^[31]。此外, 在 HFpEF 非糖尿病猪模型中, 达格列净可通过抑制主动脉的交感神经张力, 炎症反应和 NO-cGMP-PKG 途径的激活, 降低高血压并逆转心室重塑^[32]。总的提示 SGLT2i 可能具有逆转心室肥厚和改善舒张功能的潜在作用, 有望成为针对 HFpEF 的首个有效效应药物。

3.2 缺血再灌注心律失常 钠氢交换体 1 (NHE1) 和 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 泵的激活使细胞内钠离子和钙离子的积累, 可引起心律失常、心肌细胞不可逆损伤, 阻断 NHE1 可以有效地减少缺血再灌注心律失常的发生。有研究表明, NHE1 抑制剂组缺血再灌注室性早搏和室性心动过速发生率明显降低, 并可预防室颤和早期死亡^[33]。而 SGLT2i 对心脏的直接作用中包括了对 NHE1 的抑制作用, 因此可能对防止缺血再灌注心律失常的发生有一定作用^[13]。

4 总结

综上所述, SGLT2i 具有明确改善心血管结局的作用, 在心力衰竭方面尤为突出, 同时显示出对肾脏的保护作用。其对降低心力衰竭住院效果的大小及其发挥作用的迅速性提示 SGLT2i 的心脏保护特性大于其降低血糖的能力, 并为心力衰竭病人提供了新的治疗选择。

参考文献

- [1] GALLO LA, WRIGHT EM, VALLON V. Probing SGLT2 as a therapeutic target for diabetes: basic physiology and consequences [J]. *Diab Vasc Dis Res*, 2015, 12(2): 78-89.
- [2] HAMMOUDI N, JEONG D, SINGH R, et al. Empagliflozin improves left ventricular diastolic dysfunction in a genetic model of type 2 diabetes [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2017, 31(3): 233-246.
- [3] RAO KONDAPALLY SESHASAI S, KAPTOGE S, THOMPSON A, et al. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-spe-

- cific death[J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(9): 829-841.
- [4] 孙婷, 乐娟, 李艳. 糖尿病合并高血压病人血小板参数的变化及临床意义[J]. *安徽医药*, 2020, 24(8): 1592-1595, 封3.
 - [5] 朱婧, 罗彩凤, 倪益益, 等. 2型糖尿病病人并发缺血性脑卒中急性期血糖波动趋势及影响因素分析[J]. *安徽医药*, 2019, 23(12): 2395-2399.
 - [6] MARWICK TH, RITCHIE R, SHAW JE, et al. Implications of underlying mechanisms for the recognition and management of diabetic cardiomyopathy[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71(3): 339-351.
 - [7] SATTAR N, MCLAREN J, KRISTENSEN SL, et al. SGLT2 Inhibition and cardiovascular events: why did EMPA-REG Outcomes surprise and what were the likely mechanisms? [J]. *Diabetologia*, 2016, 59(7): 1333-1339.
 - [8] SCHNEIDER MP, RAFF U, KOPP C, et al. Skin sodium concentration correlates with left ventricular hypertrophy in CKD [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2017, 28(6): 1867-1876.
 - [9] JORDAN J, TANK J, HEUSSER K, et al. The effect of empagliflozin on muscle sympathetic nerve activity in patients with type II diabetes mellitus[J]. *J Am Soc Hypertens*, 2017, 11(9): 604-612.
 - [10] KARIO K, OKADA K, KATO M, et al. 24-hour blood pressure-lowering effect of an SGLT-2 inhibitor in patients with diabetes and uncontrolled nocturnal hypertension; results from the randomized, placebo-controlled SACRA study[J]. *Circulation*, 2018, 139(18): 2089-2097.
 - [11] HALLOW KM, HELMLINGER G, GREASLEY PJ, et al. Why do SGLT2 inhibitors reduce heart failure hospitalization? A differential volume regulation hypothesis [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2018, 20(3): 479-487.
 - [12] MONTAIGNE D, MARECHAL X, COISNE A, et al. Myocardial contractile dysfunction is associated with impaired mitochondrial function and dynamics in type 2 diabetic but not in obese patients [J]. *Circulation*, 2014, 130(7): 554-564.
 - [13] UTHMAN L, BAARTSCHEER A, BLEIJLEVEN B, et al. Class effects of SGLT2 inhibitors in mouse cardiomyocytes and hearts: inhibition of Na⁺/H⁺ exchanger, lowering of cytosolic Na⁺ and vasodilation [J]. *Diabetologia*, 2018, 61(3): 722-726.
 - [14] UTHMAN L, NEDERLOF R, EERBEEK O, et al. Delayed ischaemic contracture onset by empagliflozin associates with NHE1 inhibition and is dependent on insulin in isolated mouse hearts [J]. *Cardiovasc Res*, 2019, 115(10): 1533-1545.
 - [15] YOUM YH, NGUYEN KY, GRANT RW, et al. The ketone metabolite β -hydroxybutyrate blocks NLRP3 inflammasome-mediated inflammatory disease [J]. *Nat Med*, 2015, 21(3): 263-269.
 - [16] PABEL S, WAGNER S, BOLLENBERG H, et al. Empagliflozin directly improves diastolic function in human heart failure [J]. *Eur J Heart Fail*, 2018, 20(12): 1690-1700.
 - [17] INZUCCHI SE, ZINMAN B, FITCHETT D, et al. How does empagliflozin reduce cardiovascular mortality? Insights from a mediation analysis of the EMPA-REG OUTCOME trial [J]. *Diabetes Care*, 2018, 41(2): 356-363.
 - [18] CHILTON R, TIKKANEN I, CANNON CP, et al. Effects of empagliflozin on blood pressure and markers of arterial stiffness and vascular resistance in patients with type 2 diabetes [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2015, 17(12): 1180-1193.
 - [19] DAVIES MJ, D'ALESSIO DA, FRADKIN J, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) [J]. *Diabetes Care*, 2018, 41(12): 2669-2701.
 - [20] OMORI K, NAKAMURA A, MIYOSHI H, et al. Effects of dapagliflozin and/or insulin glargine on beta cell mass and hepatic steatosis in db/db mice [J]. *Metabolism*, 2019, 98: 27-36.
 - [21] 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.
 - [22] NEAL B, PERKOVIC V, MAHAFFEY KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(7): 644-657.
 - [23] 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.
 - [24] ZELNIKER TA, WIVIOTT SD, RAZ I, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials [J]. *Lancet*, 2019, 393(10166): 31-39.
 - [25] 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.
 - [26] PATORNO E, PAWAR A, FRANKLIN JM, et al. Empagliflozin and the risk of heart failure hospitalization in routine clinical care [J]. *Circulation*, 2019, 139(25): 2822-2830.
 - [27] VADUGANATHAN M, CLAGGETT BL, JHUND PS, et al. Estimating lifetime benefits of comprehensive disease-modifying pharmacological therapies in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a comparative analysis of three randomised controlled trials [J]. *Lancet*, 2020, 396(10244): 121-128.
 - [28] PONIKOWSKI P, VOORS AA, ANKER SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC [J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(27): 2129-2200.
 - [29] FROM AM, SCOTT CG, CHEN HH. The development of heart failure in patients with diabetes mellitus and pre-clinical diastolic dysfunction: a population-based study [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 55(4): 300-305.
 - [30] CONNELLY KA, ZHANG Y, VISRAM A, et al. Empagliflozin improves diastolic function in a nondiabetic rodent model of heart failure with preserved ejection fraction [J]. *JACC Basic Transl Sci*, 2019, 4(1): 27-37.
 - [31] STRIEPE K, JUMAR A, OTT C, et al. Effects of the selective sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor empagliflozin on vascular function and central hemodynamics in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Circulation*, 2017, 136(12): 1167-1169.
 - [32] ZHANG N, FENG B, MA 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(1): 107.
 - [33] DOODS H, WU D. Sabiporide reduces ischemia-induced arrhythmias and myocardial infarction and attenuates ERK phosphorylation and iNOS induction in rats [J]. *Biomed Res Int*, 2013, 2013: 504320. DOI: 10.1155/2013/504320.

(收稿日期: 2020-09-14, 修回日期: 2020-10-27)