

· 综述 ·

SGLT2 抑制剂减少 2 型糖尿病患者并发心律失常的研究进展

孙玉芹 王华亭 李震花

【摘要】 钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂 (SGLT2i) 是一种新型降糖药, 通过抑制肾脏近端小管对钠及葡萄糖的重吸收降低血糖。研究证实 SGLT2i 能减少心力衰竭的发生率、住院率及全因死亡率。多项研究提示 SGLT2i 可以通过减轻心脏负荷、改善离子稳态、调节线粒体功能及抑制交感神经活性等机制减少心律失常的发生。该文介绍 SGLT2i 通过减少心律失常发生使心血管系统获益的研究进展。

【关键词】 钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂; 2 型糖尿病; 心律失常

doi: 10.3969/j.issn.1673-6583.2022.05.001

糖尿病已成为全球性的公共卫生问题, 预计到 2045 年将有 6.93 亿患者^[1]。糖尿病是一种代谢性疾病, 与心血管、肾脏及全身血管性疾病密切相关。早期因罗格列酮可增加心血管事件风险, 之后每种新型降糖药物均需进行心血管结局研究。钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂 (SGLT2i) 通过抑制肾脏近端小管对钠及葡萄糖的重吸收降低血糖, 而不刺激胰岛素分泌^[2]。SGLT2i 对心血管及肾脏的保护作用已被众多大型临床试验证实, 其机制包括降糖、利尿、减轻体质量、减少尿蛋白等作用。鉴于以上广泛的心血管益处, 有学者提出 SGLT2i 可降低心房颤动 (房颤) 等心律失常的风险的假设。本文介绍 SGLT2i 对心律失常的影响及机制。

1 SGLT2i 使心血管系统获益的相关研究

SGLT2i 使心血管系统获益的研究最早始于 2015 年恩格列净 EMPA-REG OUTCOME 试验^[3], 这是 1 项随机、双盲、安慰剂对照的大型试验, 共纳入 7 020 例患者, 随访中位数为 3.1 年, 主要终点是心血管不良事件 (非致死性心肌梗死、中风和心血管死亡) 的发生。该研究显示, 对比安慰剂组, 恩格列净组能够减少主要终点事件的发生及全因死亡率。DECLARE-TIMI 58 试验^[4]共纳入 17 160 例 2 型糖尿病患者, 平均随访持续时间为 4.2 年。该试验旨在评估达格列净对 2 型糖尿病患者心血管结

局的影响, 入组人群包括已确诊心血管疾病 ($n=6\,972$) 或具有多个心血管疾病危险因素 ($n=10\,186$) 的患者。结果发现达格列净组减少了因心血管事件的死亡率及心力衰竭 (心衰) 住院率^[5]。而随后进行的一系列相关研究, 如 DAPA-HF、VERTIS-CV、DEFINE-HF、EMPEROR-Reduced、EMPATROPISM、DETERMINE-Preserved、SOLOIST-WHF 等研究, 进一步证实无论患者有无糖尿病, SGLT2i 均可使心血管系统获益。故在 2021 年欧洲心脏学会 (ESC) 心衰指南中 SGLT2i 改为 I 级推荐, 使心衰治疗的“金三角” [血管紧张素转化酶抑制剂 (ACEI) / 血管紧张素 II 受体阻滞剂 (ARB)、 β 受体阻滞剂、醛固酮受体拮抗剂] 旧格局成为过去, 迎来了“四联疗法” (ACEI/ARB、 β 受体阻滞剂、醛固酮受体拮抗剂、SGLT2i) 的新时代。

2 SGLT2i 减少心律失常的发生

2.1 对新发心律失常的影响

对 DECLARE-TIMI 58 试验的分析发现, 与安慰剂组相比, 无论患者是否存在冠状动脉粥样硬化性心脏病 (冠心病)、心衰和房颤, 使用达格列净均可使患者发生房颤和心房扑动的风险降低 19%^[6]。1 项利用中国台湾健康保险研究数据库进行的队列研究发现, 与非 SGLT2i 使用者相比, 服用 SGLT2i 的糖尿病患者发生心律失常的风险降低 17%^[7]。该研究共纳入 399 810 例新诊断的 2 型糖尿病患者, 是真实数据分析研究。Li 等^[8]对 SGLT2i 与心律

失常关系的荟萃分析也显示, SGLT2i 治疗可显著降低房颤发生的风险。

2.2 对心衰后心律失常的影响

大型临床试验证实, 无论是否患有 2 型糖尿病, SGLT2i 均可减少心衰患者的心功能恶化及全因死亡率^[9], 推测主要原因可能是 SGLT2i 减少心衰后恶性心律失常的发生。Curtain 等^[10]对 DAPA-HF 试验结果进行分析, 旨在评估达格列净对射血分数减低的患者室性心律失常、可复苏性心脏骤停或猝死发生率的影响。结果表明达格列净组的复合终点事件发生率为 5.9%, 而仅接受标准方案治疗的安慰剂组的复合终点事件发生率为 7.4%^[11]。该研究结果为 SGLT2i 可降低心衰患者室性心律失常的发生提供了初步证据, 但尚缺乏直接的大型临床试验数据。

2.3 对缺血再灌注心律失常的影响

Lahnwong 等^[12]通过结扎左前降支后再通构建大鼠心脏缺血再灌注(I/R)损伤模型, 在结扎前、再灌注前、再灌注后分别给予达格列净, 发现在心脏 I/R 损伤期间给予达格列净可减少心肌梗死面积。相比对照组, 达格列净预处理组大鼠首次室性心动过速/心室颤动发作间期延长, 心律失常评分降低。在另一研究中, 利用 Langendorff 灌流对兔心脏进行 30 min 的完全停搏后再灌注, 然后将恩格列净加入灌流液中, 对心脏进行电刺激, 以评估心室颤动的诱发成功率。结果显示缺血后恩格列净治疗与心室颤动诱发成功率降低相关^[13]。以上研究表明, 恩格列净可降低缺血性心脏心律失常的易感性。SGLT2i 在心脏 I/R 损伤期间具有抗心律失常作用, SGLT2i 心脏保护作用可能通过调节钙离子稳态、改善线粒体功能、减轻氧化应激等途径实现^[14]。

3 SGLT2i 潜在抗心律失常机制

3.1 降糖利尿, 减轻心脏负荷

研究显示, SGLT2i 在降低患者糖化血红蛋白、血压和体质量方面具有良好的效果, 这可能对延缓房颤/心房扑动进展具有重要意义^[15]。一方面, 葡萄糖排泄增加会导致额外的渗透性利尿, 减轻心脏负荷, 同时可降低血压, 延缓心房纤维化及心肌结构重构^[16]; 另一方面, 体质量减轻有利于减少心房扩张和心律失常的发生^[17]。Habibi 等^[18]发现, 使用 SGLT2i 控制血糖的同时可改善促纤维化信号通路激活, 减少间质纤维化。日本学者发现冠心病患

者在应用 SGLT2i 之后, CT 检查显示心外膜脂肪组织较前减少^[19]。心外膜脂肪是一种高生物活性组织, 可产生多种促炎性物质, 显著影响心脏功能, 与房颤的发病率和严重程度相关。动物实验也发现, SGLT2i 可以减少代谢综合征小鼠的心包脂肪含量, 进而减轻离子通道 I_K 、 I_{Ca} 超负荷对心肌细胞的影响。以上研究结果可能有助于解释 SGLT2i 的抗心律失常机制^[20]。

3.2 改善离子稳态

心脏离子稳态对心功能及心律失常发生有着至关重要的作用。低镁血症可增加房性心律失常的发生和窦房结自动去极化的风险^[21]。SGLT2i 通过作用于肾脏远曲小管中的离子通道, 调节尿镁排泄, 使血清镁水平提高; SGLT2i 还能通过增加胰岛素敏感性和降低胰岛素/胰高血糖素比例来增加血清镁水平^[22]。胞质内高 Na^+ 水平可显著影响心肌收缩功能, SGLT2i 可直接抑制心肌 Na^+/H^+ 交换体, 降低细胞质 Na^+ 水平。此外, 胞质内 Ca^{2+} 超载可增加心衰及心律失常发生风险, SGLT2i 可通过线粒体 Na^+/Ca^{2+} 交换器增加线粒体 Ca^{2+} 水平, 降低胞质 Ca^{2+} 水平, 从而降低心衰和心律失常的风险^[23]。SGLT2i 还可通过影响几种与钙稳态相关蛋白的活性, 如 SERCA2a、钙离子-钙调蛋白依赖性蛋白激酶 II (CaMK II)、雷诺定受体 2 (RyR2) 的磷酸化水平, 减少肌质网 Ca^{2+} 渗漏, 改善心肌收缩力^[24]。

3.3 调节线粒体功能, 改善心肌重构

2 型糖尿病患者线粒体功能受损后可产生更多的活性氧, 破坏心脏正常电活动, 导致心律失常的发生。近期有国内学者发现, 恩格列净可改善线粒体功能及促进线粒体生物发生, 并增强过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅激活因子 1 α (PGC-1 α)、核呼吸因子-1 (NRF-1)、线粒体转录因子 A (Tfam)、线粒体动力相关蛋白-1 (DRP-1)、线粒体融合蛋白-1 (Mfn-1) 和视神经萎缩蛋白-1 (OPA-1) 等线粒体呼吸功能相关蛋白的表达水平, 从而改善 2 型糖尿病患者心房重构和电重构, 减少心律失常的发生^[25]。在对心脏 I/R 损伤前使用达格列净治疗 4 周的胰岛素抵抗肥胖大鼠的研究中发现, 达格列净可通过减少线粒体活性氧生成、去极化和肿胀的发生, 改善线粒体功能^[26]。

3.4 抑制交感神经系统

糖尿病患者发生心律失常和心源性猝死的风

险较高,可能与高交感神经张力和低副交感神经张力相关,后者通过多种机制促进致死性心律失常的发生^[27-28]。Shimizu 等^[29]进行了 1 项评估恩格列净对心率变异性指标影响的随机试验,结果表明在发生急性心肌梗死的糖尿病患者中,恩格列净组交感神经和副交感神经活性较安慰剂组均有明显改善。此外,Herat 等^[30]利用神经源性高血压小鼠进行研究,该类小鼠具有交感神经活性增加、心率加快和血压升高等特点,研究表明抑制交感神经活性可能是 SGLT2i 发挥心脏保护作用的重要机制。

此外,改善氧化应激、减轻心脏炎性反应、减少心肌耗氧等也是 SGLT2i 抗心律失常的潜在机制^[8,14]。

4 小结

SGLT2i 可能通过减少心律失常的发生,使心血管系统获益。多项研究提示 SGLT2i 具有抗心律失常作用,但机制尚未完全明确,未来仍需更多基础实验与临床研究进行深入探索。

参 考 文 献

- [1] Gumprecht J, Lip GYH, Sokal A, et al. Relationship between diabetes mellitus and atrial fibrillation prevalence in the Polish population: a report from the Non-invasive Monitoring for Early Detection of Atrial Fibrillation (NOMED-AF) prospective cross-sectional observational study[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2021, 20(1):128.
- [2] Zelniker TA, Braunwald E. Cardiac and renal effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in diabetes: JACC state-of-the-art review[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 72(15):1845-1855.
- [3] 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.
- [4] Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. The design and rationale for the Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events (DECLARE)-TIMI 58 Trial[J]. *Am Heart J*, 2018, 200:83-89.
- [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] Zelniker TA, Bonaca MP, Furtado RHM, et al. Effect of dapagliflozin on atrial fibrillation in patients with type 2 diabetes mellitus: insights from the DECLARE-TIMI 58 trial[J]. *Circulation*, 2020, 141(15):1227-1234.
- [7] Chen HY, Huang JY, Siao WZ, et al. The association between SGLT2 inhibitors and new-onset arrhythmias: a nationwide population-based longitudinal cohort study[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2020, 19(1):73.
- [8] Li HL, Lip GYH, Feng Q, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT2i) and cardiac arrhythmias: a systematic review and meta-analysis[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2021, 20(1):100.
- [9] 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.
- [10] Curtain JP, Docherty KF, Jhund PS, et al. Effect of dapagliflozin on ventricular arrhythmias, resuscitated cardiac arrest, or sudden death in DAPA-HF[J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(36):3727-3738.
- [11] Light PE. Decoding the effects of SGLT2 inhibitors on cardiac arrhythmias in heart failure[J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(36):3739-3740.
- [12] Lahnwong S, Palee S, Apaijai N, et al. Acute dapagliflozin administration exerts cardioprotective effects in rats with cardiac ischemia/reperfusion injury[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2020, 19(1):91.
- [13] Azam MA, Chakraborty P, Si D, et al. Anti-arrhythmic and inotropic effects of empagliflozin following myocardial ischemia[J]. *Life Sci*, 2021, 276:119440.
- [14] Lahnwong S, Chattipakorn SC, Chattipakorn N. Potential mechanisms responsible for cardioprotective effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2018, 17(1):101.
- [15] Li WJ, Chen XQ, Xu LL, et al. SGLT2 inhibitors and atrial fibrillation in type 2 diabetes: a systematic review with meta-analysis of 16 randomized controlled trials[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2020, 19(1):130.
- [16] Schotten U, Verheule S, Kirchhof P, et al. Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation: a translational appraisal[J]. *Physiol Rev*, 2011, 91(1):265-325.
- [17] Kim YG, Han KD, Choi JI, et al. The impact of body weight and diabetes on new-onset atrial fibrillation: a nationwide population based study[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2019, 18(1):128.
- [18] Habibi J, Aroor AR, Sowers JR, et al. Sodium glucose transporter 2 (SGLT2) inhibition with empagliflozin improves cardiac diastolic function in a female rodent model of diabetes[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2017, 16(1):9.
- [19] Sato T, Aizawa Y, Yuasa S, et al. The effect of dapagliflozin treatment on epicardial adipose tissue volume[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2018, 17(1):6.
- [20] Jhuo SJ, Liu IH, Tsai WC, et al. Effects of secretome from fat tissues on ion currents of cardiomyocyte modulated by sodium-glucose transporter 2 inhibitor[J]. *Molecules*, 2020, 25(16):3606.
- [21] Okunrintemi V, Mishriky BM, Powell JR, et al. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and atrial fibrillation in the cardiovascular and renal outcome trials[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2021, 23(1):276-280.
- [22] Gilbert RE, Mende C, Vijapurkar U, et al. Effects of canagliflozin on serum magnesium in patients with type 2 diabetes mellitus: a post hoc analysis of randomized controlled

- trials[J]. Diabetes Ther, 2017, 8(2):451-458.
- [23] Baartscheer A, Schumacher CA, Wust RC, et al. Empagliflozin decreases myocardial cytoplasmic Na^+ through inhibition of the cardiac Na^+/H^+ exchanger in rats and rabbits[J]. Diabetologia, 2017, 60(3):568-573.
- [24] Durak A, Olgar Y, Degirmenci S, et al. A SGLT2 inhibitor dapagliflozin suppresses prolonged ventricular-repolarization through augmentation of mitochondrial function in insulin-resistant metabolic syndrome rats[J]. Cardiovasc Diabetol, 2018, 17(1):144.
- [25] Shao Q, Meng L, Lee S, et al. Empagliflozin, a sodium glucose co-transporter-2 inhibitor, alleviates atrial remodeling and improves mitochondrial function in high-fat diet/streptozotocin-induced diabetic rats[J]. Cardiovasc Diabetol, 2019, 18(1):165.
- [26] Tanajak P, Sa-Nguanmoo P, Sivasinprasasn S, et al. Cardioprotection of dapagliflozin and vildagliptin in rats with cardiac ischemia-reperfusion injury[J]. J Endocrinol, 2018, 236(2):69-84.
- [27] Alabas OA, Hall M, Dondo TB, et al. Long-term excess mortality associated with diabetes following acute myocardial infarction: a population-based cohort study[J]. J Epidemiol Community Health, 2017, 71(1):25-32.
- [28] Fukuda K, Kanazawa H, Aizawa Y, et al. Cardiac innervation and sudden cardiac death[J]. Circ Res, 2015, 116(12):2005-2019.
- [29] Shimizu W, Kubota Y, Hoshika Y, et al. Effects of empagliflozin versus placebo on cardiac sympathetic activity in acute myocardial infarction patients with type 2 diabetes mellitus: the EMBODY trial[J]. Cardiovasc Diabetol, 2020, 19(1):148.
- [30] Herat LY, Magno AL, Rudnicka C, et al. SGLT2 inhibitor-induced sympathoinhibition: a novel mechanism for cardiorenal protection[J]. JACC Basic Transl Sci, 2020, 5(2):169-179.

(收稿:2022-01-17 修回:2022-08-13)

(本文编辑:胡晓静)

声 明

尊敬的作者及读者:

近期本刊收到作者举报,有人借《国际心血管病杂志》编辑部的名义与作者进行联系,以国家科研监管抽查往期稿件数据为由,索取费用。

《国际心血管病杂志》编辑部在此郑重声明:

(1)《国际心血管病杂志》唯一的投稿途径为本刊的官方网站 <http://gjxxgzz.paperopen.com/>, 不接受微信、邮箱、纸质稿件邮寄等形式的投稿。

(2)《国际心血管病杂志》编辑部与作者沟通稿件相关事宜均通过官方邮箱 xin_xg@aliyun.com 或办公电话 021-33262055,不会以个人名义主动添加作者、读者微信。

(3)《国际心血管病杂志》官方汇款单位名称为“上海市卫生和健康发展研究中心(上海市医学科学技术情报研究所)”,任何要求作者将费用汇入指定的个人账户或微信、支付宝账号的行为均为欺诈行为。

请各位作者、读者提高警惕,谨防上当受骗!

《国际心血管病杂志》编辑部