

钠-葡萄糖共转运蛋白2抑制剂改善糖尿病心肌病心脏重构的研究进展

刘骞 富路

【摘要】 钠-葡萄糖共转运蛋白2抑制剂(SGLT2i)是新型降糖药物,对糖尿病心肌病(DCM)有明确的治疗效果。心脏重构作为DCM普遍存在的特征表现,因表型和机制的复杂性引起广泛关注。该文介绍DCM心脏重构的表现以及SGLT2i对DCM心脏重构改善作用的潜在机制。

【关键词】 钠-葡萄糖共转运蛋白2抑制剂;糖尿病心肌病;心脏重构

doi: 10.3969/j.issn.1673-6583.2023.04.007

糖尿病心肌病(DCM)是特殊类型的继发性心肌病,是与糖尿病相关的心肌结构异常和功能障碍,且与高血压、冠状动脉疾病(CAD)、瓣膜性心脏病等传统因素无关^[1]。DCM的概念最初于1972年由Rubler等^[2]首次提出后,便引起广泛关注。一些观点认为糖尿病患者发生的心肌病可能源于高血压、CAD等伴发疾病。随着近年来对糖尿病与心力衰竭(心衰)关系研究的深入,逐步达成了糖尿病是心衰独立危险因素的共识。

钠-葡萄糖共转运蛋白2抑制剂(SGLT2i)是一类非胰岛素依赖的新型降糖药物,可以通过减少肾脏对葡萄糖的重吸收,实现降低血糖的作用^[3]。近年来临床研究表明,SGLT2i可以使糖尿病患者获得较大心脏收益。接受恩格列净治疗,可以使2型糖尿病(T2DM)患者的心血管事件死亡率、心衰住院率和全因死亡率分别降低38%、35%和32%^[3]。本文介绍DCM心脏重构的类型,以及SGLT2i改善DCM心脏重构的潜在机制。

1 DCM心脏重构的类型

根据心脏重构的表现不同,DCM被分为扩张型和限制型2种类型。Rubler等^[2]观察到DCM主要表现为心脏扩大并伴有偏心性左室重构和收缩功能障碍,与扩张型心肌病相似。后续的临床研究则观察到DCM表现为以向心性左室重构和舒张功能障碍为主的限制表型^[4-5]。由此一些学者认为扩张型DCM由限制型DCM发展而来,二者共同

构成DCM病程的连续阶段。另外一些研究则认为二者并非连续阶段,扩张型DCM和限制型DCM可分别独立发展为射血分数降低的心衰和射血分数保留的心衰^[6],且2种DCM类型与糖尿病分型有相关性。扩张型DCM常与自身免疫性疾病相关,通常继发于1型糖尿病(T1DM),以心肌细胞死亡、左室重构和心肌胶原沉积增加为主要特征,表现为左室舒张末期容积增加和收缩功能障碍;而T2DM及其相关的糖脂代谢紊乱和肥胖则常会导致限制型DCM,表现为向心性左室肥厚(LVH)、心室僵硬和舒张功能障碍^[6]。

虽然在心脏重构的表现方面存在差异,但是2种类型的DCM仍有许多共同特征,如全身代谢紊乱均会激活交感神经系统,并由此激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS),导致心肌线粒体功能障碍、氧化应激和内质网应激,继而导致心肌肥厚、心肌纤维化、心肌细胞死亡和冠状动脉微循环功能障碍,最终导致心衰的发生^[1]。在这一过程中,胰岛素抵抗(IR)和高胰岛素血症起着重要的枢纽作用,其可与DCM相互促进,形成恶性循环,直至心衰。

2 DCM心脏重构的具体表现及SGLT2i改善DCM心脏重构的潜在机制

2.1 心肌纤维化

2.1.1 心肌纤维化的病理生理机制 心肌纤维化的发生与细胞外基质(ECM)稳态失衡相关。糖尿病病程中出现的高血糖、高脂血症和全身炎症反应会打破ECM稳态,导致心肌纤维化^[7]。在心

基金项目:国家自然科学基金(82070417)

作者单位:150001 哈尔滨医科大学附属第一医院心血管内科三病区

通信作者:富路, E-mail: fulunadia@aliyun.com

脏结构重构后,其他许多继发性因子也开始陆续释放并发挥作用。血管紧张素 II、转化生长因子- β (TGF- β)、肿瘤坏死因子 (TNF) 和多种白细胞介素都可以激活肌成纤维细胞,加重心肌纤维化^[7]。

2.1.2 心肌纤维化的临床表现及评估 临床研究表明,在没有高血压和 CAD 的情况下, T1DM 和 T2DM 患者都可以出现心肌间质和血管周围纤维化,并且通常伴随心肌细胞肥大和微血管异常,如毛细血管基底膜的增厚。糖尿病患者中观察到的心肌间质纤维化与 I 型和 III 型胶原蛋白的积累有关,左、右心室均可受累^[8]。在临床实践中, DCM 心肌纤维化程度可以通过心脏磁共振成像 (CMRI) 得到较为精确的识别与评估^[9-10]。Wong 等^[9] 研究发现,经 CMRI 评估的 T2DM 患者心肌纤维化程度与患者死亡率及心衰相关住院率均有较高的相关性。Khan 等^[10] 研究也得出了类似的结论,并认为通过 CMRI 评价的心肌细胞外体积 (ECV) 可以作为糖尿病患者死亡率的独立预测因子,亦可以作为评价 DCM 严重程度的有效非侵入性检查手段。

2.1.3 SGLT2i 改善心肌纤维化的机制 SGLT2i 可以通过多种途径改善 DCM 心肌纤维化,进而改善心脏舒张功能^[11-12]。Li 等^[11] 研究发现,恩格列净可以通过抑制 TGF- β /Smad 信号通路抑制 T2DM 小鼠的心肌纤维化,其抑制纤维化的机制可能是通过减少心肌组织中的 I 型胶原、III 型胶原和 α -平滑肌肌动蛋白 (α -SMA) 沉积。Tian 等^[12] 研究则进一步发现,达格列净抑制 TGF- β /Smad 信号通路的作用由 AMP 活化蛋白激酶 α (AMPK- α) 介导,进而抑制成纤维细胞活化和内皮-间充质转化,改善 DCM 和心肌纤维化。

2.1.4 SGLT2i 改善心肌纤维化的临床证据 心肌纤维化在结构性心脏重构和心衰中发挥着不可或缺的作用,因此明确 SGLT2i 改善心肌纤维化的机制,对于理解 SGLT2i 降低心血管死亡率和心衰入院率的作用具有重要意义^[13-15]。Kang 等^[13] 研究表明,恩格列净可以显著减轻人心脏肌成纤维细胞介导的 ECM 重构,基因表达谱结果也显示恩格列净可以显著抑制多个关键的促纤维化标志物。Hsu 等^[14] 研究发现,接受恩格列净治疗 6 个月的 T2DM 患者的左心结构、功能以及弥漫性纤维化没有得到明显改善,提示恩格列净的有益效果在左室基质和结构较差的患者中才会更加明显。Oka 等^[15] 的临床研究则提示,恩格列净治疗可以明显改善

T2DM 患者的左心功能和 ECV,并且早期应用恩格列净相比晚期应用可以使患者获得更显著的收益。

2.2 LVH

2.2.1 LVH 的病理生理机制 LVH 通常表现为左室壁厚度增加和 (或) 左心室腔增大。LVH 可以导致左室充盈障碍、冠状动脉灌注储备减低、室性心律失常以及继发的心房扩大和心房颤动,因此, LVH 被认为是心血管事件的强烈预测指标,与患者的全因死亡率独立相关^[16]。虽然目前的证据支持高血糖与心肌损伤存在因果关系,但是大量研究证实仅凭降低血糖不足以逆转糖尿病引起的心室重构,这提示糖尿病可能存在独立于高血糖的其他促进心室重构的机制。目前的观点认为 DCM 引起 LVH 的机制涉及炎症反应、氧化应激等多种因素^[17-18]。

炎症反应是 LVH 的明显特征,白细胞介素 -1、白细胞介素 -6 和 TNF- α 等促炎症因子通常在正常心脏中不表达,但在心肌受到理化因素损伤或刺激时表达增加,进而通过引起心肌细胞肥大、改变基因表达和启动细胞凋亡,实现调节左室结构和功能的作用^[17]。与氧化应激有关的还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶 (NOX) 的异常表达与心肌肥厚的发生密切相关,其在心肌的 2 种亚型 NOX2 和 NOX4 已被证明与糖尿病大鼠的心肌肥厚和纤维化有关^[18]。

2.2.2 LVH 的临床研究进展 LVH 在 T2DM 患者中极为常见,在不同的评价标准中发病率可以达到 43%~71%,在糖尿病前期甚至糖耐量异常阶段就可以出现,且随着年龄增长患病率明显增加,同时与性别、种族、体质量等因素密切相关^[19]。Levelt 等^[4] 发现血糖控制良好且没有高血压的 T2DM 患者依然会出现左室向心性重构,并认为这种向心性重构与心脏脂肪变性、心肌能量损伤和亚临床收缩功能障碍有关。Liu 等^[5] 则发现,尿钠排泄量增加与 T2DM 患者发生 LVH 以及心血管疾病风险增加独立相关,推测控制钠摄入量可能有利于预防糖尿病心血管并发症。另外 1 项韩国的研究则显示, T2DM 患者只有在伴随超重、肥胖及相关的代谢异常时,发生 LVH 的风险才会明显增加^[20]。

2.2.3 SGLT2i 改善 LVH 的机制 近年来的许多研究不断证实 SGLT2i 可以改善 DCM 的 LVH,并提出了许多可能的机制和通路^[21-22]。Liu 等^[21] 在 T2DM

大鼠模型中发现达格列净可以通过降低血糖、减少心肌细胞钙蛋白酶-1 的表达以及抑制核因子 κ B 的核转位,改善 T2DM 所致的心肌肥厚。Park 等^[22] 研究则发现,恩格列净可以使代谢综合征大鼠血糖水平降低 28%,其可发挥改善内皮功能、左室后壁厚度、左室质量(LVM)和左室容量等心脏保护作用。这一研究提示,SGLT2i 在糖尿病早期就可以发挥改善 LVH 等心脏重构的作用。尽管在非糖尿病模型中也已经证实了 SGLT2i 可以使心脏获益,但依然不能排除其使 DCM 获益的机制在一定程度上依赖于其独特的降糖机制。

2.2.4 SGLT2i 改善 LVH 的临床证据 LVH 是 DCM 心脏重构的主要特征,近年来陆续开展的许多临床研究都把 LVH 的改善作为观察 SGLT2i 心脏保护作用的主要指标^[3]。Thirunavukarasu 等^[23] 的研究通过 CMRI 评估左室绝对质量,证实了达格列净可以显著逆转 T2DM 患者的 LVH,并且观察到 LVM 的降低伴随着收缩压和体质量的降低,内脏和皮下脂肪组织的减少以及 IR 和高敏 C 反应蛋白的改善。Kosugi 等^[24] 运用超声心动图监测 T2DM 患者的左室质量指数(LVMI),也得出了 SGLT2i 可以改善 T2DM 患者 LVH 的结论。Verma 等^[25] 则将与体表面积相关的 LVM 作为评价指标,给予合并 CAD 的 T2DM 患者恩格列净治疗 6 个月,得到了 LVM 显著降低的相似结论。

2.3 右心室重构与功能障碍

除了引起左室重构,糖尿病同样可以引起右室重构,并常常伴有右室功能障碍。由于左、右心室在结构功能上的相关性,右室重构和功能障碍通常与左室重构和功能障碍平行发生,但具体表现却存在诸多不同^[26]。近年来关于 DCM 心脏重构的研究,大多聚焦于以 LVH 为特征的左室重构和功能障碍,右室重构和功能障碍鲜被提及,其与左室异常的异同亦没有得到充分阐释^[27]。

以往几项关于右室重构的研究在一定程度上证实了 DCM 患者右室重构和功能障碍的存在。Widya 等^[27] 应用 CMRI 证实了 DCM 可以累及 T2DM 患者右心室,表现为右室重构和收缩舒张功能受损,且右室发生的结构和功能受损与左心室类似。Hao 等^[26] 则观察到 T1DM 大鼠模型出现的右室重构仅表现为右室游离壁纤维化,与左室重构平行发生,但没有观察到类似 LVH 的右室肥厚,亦没有观察到在 T1DM 引起的 DCM 中常出现的心肌

细胞凋亡。

SGLT2i 在逆转左室重构中的作用已经达成广泛共识,然而其对右室重构和功能障碍的作用却与对左心室的作用存在较大差异。Sarak 等^[28] 研究发现,对伴有 CAD 的无心衰 T2DM 患者,在稳定的降糖治疗中加入恩格列净治疗 6 个月,并没有观察到右室质量指数、右室容量和右室射血分数发生明显改善。SGLT2i 对左、右心室作用差异的潜在机制还需要进一步研究。

2.4 心房重构及电生理异常

糖尿病可以对心房的结构、功能和电生理产生显著的负面影响,糖尿病患者新发心房颤动的风险可增加 40%,但具体机制尚不十分明确。近年来,大量证据表明左房扩大(LAE)在包括 DCM 在内的多种心脏疾病中都显示出重要的预测价值^[29]。左心房在结构与功能上都受到左心室的巨大影响,但近期的研究表明,在不存在 LVH 的糖尿病患者中,也可以出现 LAE^[29]。LAE 出现的机制及其与 LVH 的关系,仍有待更深一步的研究。

研究显示 SGLT2i 可改善心房重构及电生理异常^[29-30]。Shao 等^[29] 研究证实,恩格列净可以显著改善 T2DM 大鼠的左房间质纤维化和心房肌细胞肥大等心房重构表现,并有效预防 T2DM 大鼠心房电重构和心房颤动的诱发,同时可以改善心房线粒体的功能与生物合成,因此在预防 T2DM 相关的心房重构和心房颤动方面具有较大潜力。Bode 等^[30] 研究则发现,钠-葡萄糖共转运蛋白 1 和 2 的双重抑制剂索格列净可以抑制代谢综合征大鼠体内发生的 LAE,并在体外实验中表现出对与心律失常相关自发钙离子释放的明显抑制。

3 小结

DCM 具有高发病率和致死率,这就要求临床医生在诊疗过程中需要早期识别糖尿病引起的心脏重构。只有尽早发现并开展有针对性的病因治疗,才能有效逆转糖尿病患者的的心脏重构,避免患者进展到无可挽回的心衰阶段。SGLT2i 作为既可用于糖尿病治疗,又可使心脏获益的新型药物,有望在 DCM 的治疗中发挥更大作用。

参 考 文 献

- [1] Jia G, Hill MA, Sowers JR. Diabetic cardiomyopathy: an update of mechanisms contributing to this clinical entity[J]. *Circ Res*, 2018, 122(4):624-638.
- [2] Rubler S, Dlugash J, Yuceoglu YZ, et al. New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis[J].

- Am J Cardiol, 1972, 30(6):595-602.
- [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] Levelt E, Mahmood M, Piechnik SK, et al. Relationship between left ventricular structural and metabolic remodeling in type 2 diabetes[J]. Diabetes, 2016, 65(1):44-52.
- [5] Liu J, Yang X, Zhang P, et al. Association of urinary Sodium excretion and left ventricular hypertrophy in people with type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional study[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2021, 12:728493.
- [6] Hölscher ME, Bode C, Bugger H. Diabetic cardiomyopathy: does the type of diabetes matter?[J]. Int J Mol Sci, 2016, 17(12):2136.
- [7] Tuleta I, Frangogiannis NG. Fibrosis of the diabetic heart: clinical significance, molecular mechanisms, and therapeutic opportunities[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2021, 176:113904.
- [8] Russo I, Frangogiannis NG. Diabetes-associated cardiac fibrosis: cellular effectors, molecular mechanisms and therapeutic opportunities[J]. J Mol Cell Cardiol, 2016, 90:84-93.
- [9] Wong TC, Piehler KM, Kang IA, et al. Myocardial extracellular volume fraction quantified by cardiovascular magnetic resonance is increased in diabetes and associated with mortality and incident heart failure admission[J]. Eur Heart J, 2014, 35(10):657-664.
- [10] Khan MA, Yang EY, Nguyen DT, et al. Examining the relationship and prognostic implication of diabetic status and extracellular matrix expansion by cardiac magnetic resonance[J]. Circ Cardiovasc Imaging, 2020, 13(7):e011000.
- [11] Li C, Zhang J, Xue M, et al. SGLT2 inhibition with empagliflozin attenuates myocardial oxidative stress and fibrosis in diabetic mice heart[J]. Cardiovasc Diabetol, 2019, 18(1):15.
- [12] Tian J, Zhang M, Suo M, et al. Dapagliflozin alleviates cardiac fibrosis through suppressing EndMT and fibroblast activation via AMPK α /TGF- β /Smad signalling in type 2 diabetic rats[J]. J Cell Mol Med, 2021, 25(16):7642-7659.
- [13] Kang S, Verma S, Hassanabad AF, et al. Direct effects of empagliflozin on extracellular matrix remodelling in human cardiac myofibroblasts: novel translational clues to explain EMPA-REG OUTCOME results[J]. Can J Cardiol, 2020, 36(4):543-553.
- [14] Hsu JC, Wang CY, Su MM, et al. Effect of empagliflozin on cardiac function, adiposity, and diffuse fibrosis in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Sci Rep, 2019, 9(1):15348.
- [15] Oka S, Kai T, Hoshino K, et al. Effects of empagliflozin in different phases of diabetes mellitus-related cardiomyopathy: a prospective observational study[J]. BMC Cardiovasc Disord, 2021, 21(1):217.
- [16] Movahed MR, Ramaraj R, Manrique C, et al. Left ventricular hypertrophy is independently associated with all-cause mortality[J]. Am J Cardiovasc Dis, 2022, 12(1):38-41.
- [17] Hanna A, Frangogiannis NG. Inflammatory cytokines and chemokines as therapeutic targets in heart failure[J]. Cardiovasc Drugs Ther, 2020, 34(6):849-863.
- [18] Ramachandra CJA, Cong S, Chan X, et al. Oxidative stress in cardiac hypertrophy: from molecular mechanisms to novel therapeutic targets[J]. Free Radic Biol Med, 2021, 166:297-312.
- [19] Lewis AA, Ayers CR, Selvin E, et al. Racial differences in malignant left ventricular hypertrophy and incidence of heart failure: a multicohort study[J]. Circulation, 2020, 141(12):957-967.
- [20] Kim SH, Sung KC, Lee SK, et al. Longitudinal changes in left ventricular structure and function in patients with type 2 diabetes: normal weight versus overweight/obesity[J]. Diab Vasc Dis Res, 2019, 16(5):450-457.
- [21] Liu L, Luo H, Liang Y, et al. Dapagliflozin ameliorates STZ-induced cardiac hypertrophy in type 2 diabetic rats by inhibiting the calpain-1 expression and nuclear transfer of NF- κ B[J]. Comput Math Methods Med, 2022, 2022:3293054.
- [22] Park SH, Farooq MA, Gaertner S, et al. Empagliflozin improved systolic blood pressure, endothelial dysfunction and heart remodeling in the metabolic syndrome ZSF1 rat[J]. Cardiovasc Diabetol, 2020, 19(1):19.
- [23] Thirunavukarasu S, Jex N, Chowdhary A, et al. Empagliflozin treatment is associated with improvements in cardiac energetics and function and reductions in myocardial cellular volume in patients with type 2 diabetes[J]. Diabetes, 2021, 70(12):2810-2822.
- [24] Kosugi D, Inaba H, Kaido Y, et al. Beneficial effects of sodium glucose cotransporter 2 inhibitors on left ventricular mass in patients with diabetes mellitus[J]. J Diabetes, 2021, 13(11):847-856.
- [25] Verma S, Mazer CD, Yan AT, et al. Effect of empagliflozin on left ventricular mass in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease: the EMPA-HEART CardioLink-6 Randomized Clinical Trial[J]. Circulation, 2019, 140(21):1693-1702.
- [26] Hao PP, Yang JM, Zhang MX, et al. Angiotensin-(1-7) treatment mitigates right ventricular fibrosis as a distinctive feature of diabetic cardiomyopathy[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2015, 308(9):H1007-H1019.
- [27] Widya RL, van der Meer RW, Smit JW, et al. Right ventricular involvement in diabetic cardiomyopathy[J]. Diabetes Care, 2013, 36(2):457-462.
- [28] Sarak B, Verma S, David Mazer C, et al. Impact of empagliflozin on right ventricular parameters and function among patients with type 2 diabetes[J]. Cardiovasc Diabetol, 2021, 20(1):200.
- [29] 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.
- [30] Bode D, Semmler L, Wakula P, et al. Dual SGLT-1 and SGLT-2 inhibition improves left atrial dysfunction in HFpEF[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2021, 20(1):7.
(收稿:2022-07-25 修回:2023-01-16)
(本文编辑:胡晓静)

=====

(上接第 215 页)

- [25] Reed GW, Rossi JE, Cannon CP. Acute myocardial infarction[J]. *Lancet*, 2017, 389(10065):197-210.
- [26] Wu J, Hall M, Dondo TB, et al. Association between time of hospitalization with acute myocardial infarction and in-hospital mortality[J]. *Eur Heart J*, 2019, 40(15):1214-1221.
- [27] 刘杰, 刘文玲, 胡大一, 等. 中国大样本队列肥厚型心肌病患者基因突变谱及其临床相关性[J]. *中华心血管病杂志*, 2015, 43(8):682-689.
- [28] 邓清文, 何森. 肥厚型心肌病合并心房颤动的研究进展[J]. *心血管病学进展*, 2021, 42(4):327-331.
- [29] Maron BJ, Rowin EJ, Udelson JE, et al. Clinical spectrum and management of heart failure in hypertrophic cardiomyopathy[J]. *JACC Heart Fail*, 2018, 6(5):353-363.
- [30] White SK, Frohlich GM, Sado DM, et al. Remote ischemic conditioning reduces myocardial infarct size and edema in patients with ST-Segment elevation myocardial infarction[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2015, 8(1):178-188.
- [31] Donato M, Bin EP, D Annunzio V, et al. Myocardial remote ischemic preconditioning: from cell biology to clinical application[J]. *Mol Cell Biochem*, 2021, 476(10):3857-3867.
- [32] Aguiar Rosa S, Rocha Lopes L, Fiarresga A, et al. Coronary microvascular dysfunction in hypertrophic cardiomyopathy: pathophysiology, assessment, and clinical impact[J]. *Microcirculation*, 2021, 28(1):e12656.
- [33] Yang JQ, Wang LS, Sun TN, et al. Obesity is associated with worse long-term outcomes in hypertrophic cardiomyopathy patients with acute myocardial infarction[J]. *Perfusion*, 2020, 35(5):384-392.
(收稿:2022-07-17 修回:2023-04-25)
(本文编辑:王雨婷)