

钠-葡萄糖共转运蛋白2抑制剂对心脏淋巴管新生作用的研究进展

董文远 李保

【摘要】 钠-葡萄糖共转运蛋白2 (SGLT2) 抑制剂为新兴的降糖药物,对糖尿病和非糖尿病患者都表现出强大的心血管保护作用,已被广泛应用于心血管疾病的临床治疗中。该文介绍 SGLT2 抑制剂在心脏淋巴管新生中的潜在作用和可能机制,为临床进一步探索心血管疾病治疗提供新思路。

【关键词】 心脏淋巴管;淋巴管新生;钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂

doi: 10.3969/j.issn.1673-6583.2023.04.009

淋巴管新生参与了人体多种病理生理过程,在疾病的发生发展中发挥重要作用。淋巴管的功能是将多余的体液汇入血管,代偿部分血管的作用^[1]。同时淋巴管是淋巴细胞运输的主要通道,参与机体的免疫调节。近年来,心脏淋巴管新生的作用被逐渐重视:心脏淋巴管新生可以明显改善心力衰竭、心肌梗死患者的临床预后,改善心肌纤维化,抑制心室重构。根皮苷 (Phlorizin) 是天然存在于果树根皮中的葡萄糖苷,它的衍生物是钠-葡萄糖共转运蛋白 (SGLT) 2 的竞争性抑制剂^[2],对 SGLT1 也具有一定的抑制作用。SGLT2 抑制剂对 SGLT2 有较高选择性,可通过增加近端肾小管的葡萄糖排泄降低血糖,同时还会增加水、钠的排泄,导致利钠和利尿。

1 淋巴管新生与心血管疾病

近年来发现淋巴管新生与多种心血管系统疾病有密切关系。淋巴管参与体液转运,在体液平衡中发挥重要作用,当淋巴管新生不足或适应不良时,会导致淋巴管运输功能障碍,继而导致慢性间质水肿和炎症反应,引发间质纤维化。心肌间质纤维化是心肌重构的标志之一,可引起舒张和收缩功能障碍,导致心力衰竭,对患者预后不利。结扎心脏淋巴管诱导的心肌水肿会迅速增加 I 型和 III 型胶原的产生^[3]。早期犬淋巴管结扎诱导慢性心肌水肿的研究表明,淋巴管功能障碍会导致心内膜心

肌纤维化和心内膜纤维弹性变性。

多项动物实验证明淋巴管新生与纤维化之间存在联系。心脏淋巴管系统功能障碍会影响炎症反应的消退,炎症反应会加重心肌纤维化^[4],而淋巴管新生会减轻心肌纤维化^[5],心肌纤维化反过来可能影响淋巴管功能。对继发性淋巴管水肿的研究表明,慢性水肿和炎性纤维化可直接阻塞毛细淋巴管,进一步加重淋巴管功能障碍^[6]。这些研究表明心脏淋巴管新生和心肌纤维化之间是互相抑制,互相影响的。治疗淋巴管新生已被证明可以限制如继发性淋巴管水肿^[7]、皮肤烧伤、肠易激综合征和肾病等不同病理状况下的水肿和(或)炎症反应^[8]。

心脏淋巴管新生在动脉粥样硬化^[9]和心肌梗死中发挥重要作用。心肌缺血可以启动内源性淋巴管新生^[10],在鼠心肌缺血再灌注模型中,再灌注损伤 1 d 后血管内皮生长因子 C (VEGFC) 和血管内皮生长因子受体 3 (VEGFR3) 的蛋白表达水平均增加,损伤 3 d 后淋巴管密度显著增加。抑制 VEGFR3 和内源性 VEGFC 均可减少淋巴管新生,减弱淋巴管运输,同时加重炎症反应、水肿和心功能障碍。而使用 VEGFC 治疗可促进内源性淋巴管生成,减轻炎症反应和水肿,并改善心功能^[11]。虽然心肌梗死诱导心肌内毛细血管、淋巴管生成,但可引起不良的心外膜下淋巴管重构,导致心脏淋巴管运输能力下降。尽管心肌梗死后出现内源性心脏淋巴管生成,但淋巴管的重构和功能障碍可促进慢性心肌水肿和炎症反应的发展,从而加

基金项目:山西省医学重点科研项目(2021XM09);山西省医学科技创新人才强医计划(20210001)
作者单位:030001 太原,山西医科大学第二医院心血管内科
通信作者:李保, E-mail:libaoxys@163.com

重心脏纤维化和心功能障碍。向心肌内靶向输送的 VEGFR3 选择性蛋白 VEGF-CC152S, 会以剂量依赖的方式加速心脏淋巴管生成, 并限制心肌梗死后淋巴管重构, 改善体液平衡, 减轻心脏炎症反应、纤维化和功能障碍^[5]。该研究提示, 选择性促进淋巴管新生可能是临床治疗心血管疾病的新方向。

2 SGLT2 抑制剂与心血管疾病

近年来, SGLT2 抑制剂已在临床广泛应用, 大量的临床研究表明 SGLT2 抑制剂对心血管和肾脏疾病的治疗作用。2019 版美国和欧洲糖尿病协会指南提出 2 型糖尿病合并心血管疾病患者应接受 SGLT2 抑制剂治疗^[12]。

各类 SGLT2 抑制剂的大规模临床对照研究都表明其具有强大的心血管保护作用。恩格列净可改善非糖尿病性心力衰竭患者的舒张功能障碍和左室纤维化/僵硬^[13], 同时也可减轻大鼠的高血压性心力衰竭, 改善心室血流动力学^[14], 但是恩格列净联合利尿剂并未使心血管疾病患者获益^[15]。恩格列净可减轻小鼠心肌氧化应激和纤维化^[16]。卡格列净可改善 2 型糖尿病患者的左室舒张功能^[17]。索格列净可改善射血分数保留的心力衰竭 (HFpEF) 患者的左室重构和体外 Ca^{2+} 介导的心律失常^[18]。

SGLT2 抑制剂可降低心血管和肾脏不良事件发生的风险^[19], 在治疗开始时迅速起效, 持续时间长。但 SGLT2 抑制剂通过控制血糖产生的心脏保护作用通常是缓慢且持久的, 其短时间表现出的心脏保护作用表明, 除改善血糖水平, SGLT2 抑制剂还有其他的心脏保护机制。1 项关于恩格列净改善心功能的研究表明, 心功能的改善与血糖无关^[20]。在达格列净预防心力衰竭不良结局试验中, 针对射血分数降低的心力衰竭 (HFrEF) 患者, 达格列净对有 (无) 2 型糖尿病的患者都有明显的心血管益处^[21]。

3 SGLT2 抑制剂与淋巴管新生

3.1 SGLT2 抑制剂在淋巴管新生中的作用

大量临床研究表明, SGLT2 抑制剂作为一种降糖药, 表现出强大的心脏保护功能, 可以明显改善心功能和心室重构, 改进心力衰竭患者的临床预后。1 项随机对照试验显示, 即使在没有糖尿病的情况下, 使用 SGLT2 抑制剂仍可以降低 HFrEF 患者的心血管疾病死亡率和心力衰竭住院率^[22]。动物实验证明, SGLT2 抑制剂对改善非糖尿病心力

衰竭小鼠的心脏舒张功能和心室重构具有明显的作用^[23]。此外, SGLT2 抑制剂还可以改善左室纤维化, 降低左室质量^[24]。这些研究结果提示 SGLT2 抑制剂对糖尿病和非糖尿病患者均有心血管保护作用, 存在调节血糖以外的心脏保护机制。SGLT2 抑制剂和心脏淋巴管新生都可以通过抑制心肌水肿、减少心肌炎症反应和抑制心肌纤维化, 改善心功能, 而 SGLT2 抑制剂与淋巴管新生的联系尚不明确, SGLT2 抑制剂可能通过促进淋巴管新生减轻心肌水肿和炎症反应, 抑制心肌纤维化, 从而改善心功能。

3.2 SGLT2 抑制剂促进心脏淋巴管新生的可能机制

转化生长因子- β (TGF- β) 家族在细胞间信号转导, 诱导细胞增殖、凋亡、迁移和黏附及细胞外基质蛋白和细胞骨架组织产生中起重要作用^[25]。许多 TGF- β 家族的细胞因子在胚胎发育、成人组织稳态和修复中发挥重要作用^[26]。治疗干预使紊乱的 TGF- β 信号通路正常化是心血管疾病治疗的重要研究领域^[27]。TGF- β 信号失调会导致心血管疾病, 如动静脉畸形、动脉瘤、动脉粥样硬化、心脏纤维硬化、视网膜血管重构和瓣膜性心脏病^[28]。TGF- β 可通过抑制淋巴管内皮细胞 (LEC) 中 Prospero 同源盒蛋白 1 和淋巴管内皮透明质酸受体 1 的表达, 阻止 LEC 的分化^[29]。在胰腺导管腺癌小鼠模型中, 使用 TGF- β 抑制剂可导致淋巴管生成增加。TGF- β 1 对体外的 LEC 有直接抑制作用, 并可抑制肿瘤的淋巴管生成。研究表明, SGLT2 可以通过激活 TGF- β 信号通路促进心肌梗死后小鼠的心肌纤维化^[30]。恩格列净可通过抑制 TGF- β 信号通路减轻糖尿病小鼠的心肌纤维化^[16]。达格列净可通过激活 AMP 活化蛋白激酶 (AMPK) 信号通路抑制 TGF- β 信号通路^[31]。这些都表明 SGLT2 抑制剂可能通过抑制 TGF- β 信号通路促进淋巴管新生, 从而改善心功能, 抑制纤维化。

4 小结

多项大规模临床随机对照研究表明 SGLT2 抑制剂可使患者心血管获益, 其可显著减轻心肌水肿, 抑制心肌重构, 改善心功能。SGLT2 抑制剂促进淋巴管新生可能是重要的心脏保护机制, 但目前 SGLT2 抑制剂的作用机制尚不明确。由于心肌细胞几乎不表达 SGLT2 受体, SGLT2 抑制剂无法直接作用于心肌细胞, 而 SGLT2 抑制剂对非糖尿病患

者也表现出强大的心血管保护作用,提示其存在控制血糖之外的心脏保护机制,未来仍需更多的基础实验和临床试验进行深入探索。

参 考 文 献

- [1] Jalkanen S, Salmi M. Lymphatic endothelial cells of the lymph node[J]. *Nat Rev Immunol*, 2020, 20(9):566-578.
- [2] Rieg T, Vallon V. Development of SGLT1 and SGLT2 inhibitors[J]. *Diabetologia*, 2018, 61(10):2079-2086.
- [3] Ji RC. The role of lymphangiogenesis in cardiovascular diseases and heart transplantation[J]. *Heart Fail Rev*, 2022, 27(5):1837-1856.
- [4] Vieira JM, Norman S, Villa Del Campo C, et al. The cardiac lymphatic system stimulates resolution of inflammation following myocardial infarction[J]. *J Clin Invest*, 2018, 128(8):3402-3412.
- [5] Henri O, Pouehe C, Houssari M, et al. Selective stimulation of cardiac lymphangiogenesis reduces myocardial edema and fibrosis leading to improved cardiac function following myocardial infarction[J]. *Circulation*, 2016, 133(15):1484-1497.
- [6] Kataru RP, Wiser I, Baik JE, et al. Fibrosis and secondary lymphedema: chicken or egg?[J]. *Transl Res*, 2019, 209:68-76.
- [7] Beaini S, Saliba Y, Hajal J, et al. VEGF-C attenuates renal damage in salt-sensitive hypertension[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(6):9616-9630.
- [8] Tanabe K, Wada J, Sato Y. Targeting angiogenesis and lymphangiogenesis in kidney disease[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2020, 16(5):289-303.
- [9] Milasan A, Smaani A, Martel C. Early rescue of lymphatic function limits atherosclerosis progression in *Ldlr^{-/-}* mice[J]. *Atherosclerosis*, 2019, 283:106-119.
- [10] Brakenhielm E, González A, Díez J. Role of cardiac lymphatics in myocardial edema and fibrosis: JACC review topic of the week[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 76(6):735-744.
- [11] Shimizu Y, Polavarapu R, Eskla KL, et al. Impact of lymphangiogenesis on cardiac remodeling after ischemia and reperfusion injury[J]. *J Am Heart Assoc*, 2018, 7(19):e009565.
- [12] Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, et al. 2019 update to: management of hyperglycaemia 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]. *Diabetologia*, 2020, 63(2):221-228.
- [13] Santos-Gallego CG, Requena-Ibanez JA, San Antonio R, et al. Empagliflozin ameliorates diastolic dysfunction and left ventricular fibrosis/stiffness in nondiabetic heart failure: a multimodality study[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2021, 14(2):393-407.
- [14] Lee HC, Shiou YL, Jhuo SJ, et al. The Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor empagliflozin attenuates cardiac fibrosis and improves ventricular hemodynamics in hypertensive heart failure rats[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2019, 18(1):45.
- [15] Heise T, Jordan J, Wanner C, et al. Acute pharmacodynamic effects of empagliflozin with and without diuretic agents in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Clin Ther*, 2016, 38(10):2248-2264.
- [16] Li CG, 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.
- [17] Matsutani D, Sakamoto M, Kayama YSE, et al. Effect of canagliflozin on left ventricular diastolic function in patients with type 2 diabetes[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2018, 17(1):73.
- [18] 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.
- [19] van der Aart-van der Beek AB, de Boer RA, Heerspink HJL. Kidney and heart failure outcomes associated with SGLT2 inhibitor use[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2022, 18(5):294-306.
- [20] Inzucchi SE, Kosiborod M, Fitchett D, et al. Improvement in cardiovascular outcomes with empagliflozin is independent of glycemic control[J]. *Circulation*, 2018, 138(17):1904-1907.
- [21] 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.
- [22] Toyama T, Neuen BL, Jun M, et al. Effect of SGLT2 inhibitors on cardiovascular, renal and safety outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2019, 21(5):1237-1250.
- [23] Connelly KA, Zhang YL, 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.
- [24] 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.
- [25] Peng DD, Fu MY, Wang MN, et al. Targeting TGF- β signal transduction for fibrosis and cancer therapy[J]. *Mol Cancer*, 2022, 21(1):104.
- [26] Vander Ark A, Cao JC, Li XH. TGF- β receptors: in and beyond TGF- β signaling[J]. *Cell Signal*, 2018, 52:112-120.
- [27] Zhang Q, Wang L, Wang SQ, et al. Signaling pathways and targeted therapy for myocardial infarction[J]. *Signal Transduction Targeted Ther*, 2022, 7(1):78.
- [28] Goumans MJ, Ten DP. TGF- β signaling in control of cardiovascular function[J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2018, 10(2):a022210.
- [29] Kinashi H, Ito Y, Sun T, et al. Roles of the TGF- β -VEGF-C pathway in fibrosis-related lymphangiogenesis[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(9):2487.

- [30] Li G, Zhao CC, Fang SH. SGLT2 promotes cardiac fibrosis following myocardial infarction and is regulated by miR-141[J]. Exp Ther Med, 2021, 22(1):715. activation via AMPK α /TGF- β /Smad signalling in type 2 diabetic rats[J]. J Cell Mol Med, 2021, 25(16):7642-7659. (收稿:2022-11-11 修回:2023-01-06)
- [31] Tian JJ, Zhang MJ, Suo MY, et al. Dapagliflozin alleviates cardiac fibrosis through suppressing EndMT and fibroblast (本文编辑:洪玮)

NONSOMKING
THE LIFE WILL BE MORE BEAUTIFUL
不吸烟，生活更美好

