

钠葡萄糖共转运蛋白-2 抑制剂在心血管疾病防治中的作用

胡博文 杨晓敏 任昌振 汪沁沁 梁春

【摘要】 新型降糖药物钠葡萄糖共转运蛋白-2(SGLT-2)抑制剂具有心血管保护作用,可降低 2 型糖尿病患者的中心源性死亡,减少因心力衰竭住院,其机制可能与 SGLT-2 改善心室负荷和心脏代谢、影响心肌细胞的钠氢交换、抑制心脏纤维化等有关。

【关键词】 钠葡萄糖共转运蛋白-2 抑制剂;2 型糖尿病;心力衰竭

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2021.03.001

钠葡萄糖共转运蛋白(SGLT)有多种亚型,分布于肾脏的主要是 SGLT-1 和 SGLT-2,可在近曲小管将原尿中的钠、葡萄糖同向重吸收回血液中,其中经 SGLT-2 重吸收的钠、葡萄糖占 90%。心血管疾病是糖尿病的主要并发症之一,通过控制糖尿病降低并发心血管疾病的风险一直是该领域的研究热点,但既往关于传统降糖药的研究显示即使经过严格的降糖治疗,2 型糖尿病患者的中心血管获益仍然有限。

1 SGLT-2 抑制剂防治心血管疾病的大型临床研究

1.1 EMPA-REG OUTCOME 试验

2015 年公布的恩格列净对 2 型糖尿病患者中心血管终点事件影响的试验(EMPA-REG OUTCOME)共纳入 7 020 例 2 型糖尿病患者伴心血管高风险的患者,随机分为恩格列净组和安慰剂组,将心源性死亡、非致命性心肌梗死或非致命性卒中作为主要心血管不良事件(MACE),平均随访 3.1 年后,恩格列净组中有 10.5%(490/4 687)的患者发生 MACE,而安慰剂组有 12.1%(282/2 333)的患者发生 MACE。与安慰剂组相比,恩格列净组患者心源性死亡的相对风险降低 38%,因心力衰竭(心衰)住院的相对风险降低 35%,全因死亡相对风险降低 32%。生存曲线分析提示恩格列净减少患者心源性死亡、心衰导致的住院,以及降低全因死亡率的益处,在用药 3 个月内即已显现。此外,恩格列净不仅显著降低患者因心衰恶化导致的再入院

率,还能显著降低因心衰发作的首次住院率,提示恩格列净不仅能防止心衰恶化,还能在一定程度上预防糖尿病患者发生心衰^[1]。

1.2 CANVAS 研究

2017 年公布的坎格列净心血管评估研究(CANVAS)共纳入 14 142 例有心血管病史或心血管高危因素的 2 型糖尿病患者,平均糖尿病病史 13.5 年,其中 65.6% 的患者合并心血管相关疾病。入组后患者随机分为坎格列净组和安慰剂组,平均随访 3.6 年。与安慰剂组(31.5%)相比,坎格列净组的 MACE 发生率(26.9%)显著降低^[2]。

1.3 DECLARE-TIMI 58 试验

达格列净心血管事件发生率评估的多中心试验(DECLARE-TIMI 58)共纳入 17 160 例有心血管疾病或有相关高危因素的 2 型糖尿病患者,中位随访时间为 4.2 年,结果显示达格列净在 MACE 的综合安全性方面不劣于安慰剂(达格列净组 8.8%对安慰剂组 9.4%),但心血管疾病死亡率或心衰住院率降低(达格列净组 4.9%对安慰剂组 5.8%)^[3]。鉴于入组的 17 000 余例患者中有 10 000 余例无冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病),推测达格列净对患者心血管事件的预防与患者是否有冠心病或心衰等病史关系不大。目前正在进行的试验将评估达格列净是否能使特定心衰患者获益。

1.4 CREDENCE 试验

坎格列净对糖尿病肾病患者肾脏及心血管结局影响的评估试验(CREDENCE)共纳入 4 401 例 2 型糖尿病伴肾病患者,肾小球滤过率估计值(eGFR)30~90 mL/(min·1.73 m²)且有蛋白尿(尿白蛋白/肌酐

作者单位:200433 上海,中国人民解放军海军军医大学(胡博文);
200003 上海长征医院(杨晓敏,任昌振,汪沁沁,梁春)
通信作者:梁春, E-mail: chunliang@smmu.edu.cn

300~5 000 mg/g)的患者,先按患者的 eGFR 基线随机分组[30~45、45~60、60~90 mL/(min·1.73 m²)],再按1:1随机分为坎格列净组或安慰剂组。试验的主要终点事件是终末期肾病、血清肌酐加倍、肾脏或心血管死亡(非透析)的复合指标。经过平均2.6年的随访,坎格列净组每1 000人·年的主要终点事件发生率为43.2%,比安慰剂组低30%。坎格列净可使因肾脏原因死亡的相对风险降低34%,晚期肾病的相对风险降低32%。此外,相关的心血管死亡、心肌梗死或卒中的风险以及因心衰住院的风险也降低^[4]。

1.5 DAPA-HF 试验

关于2型糖尿病患者的心血管结局的临床试验表明,SGLT-2抑制剂对预防严重心衰事件具有显著效果,主要是对没有被诊断为心衰的患者^[5]。以往的试验并没有将心衰作为明确的终点事件。因此,达格列净对慢性心衰患者心衰恶化或心血管死亡发生率影响的研究(DAPA-HF)将心衰作为主要终点事件^[6]。该试验共纳入4 744例纽约心脏病协会心功能分级II、III或IV级伴左室射血分数≤40%的慢性心衰患者,随机分为达格列净治疗组和安慰剂组。观察的主要终点事件为心源性死亡或心衰恶化(因心衰住院或因心衰而进行紧急检查)。经过平均1.5年的随访,达格列净组有16.3%(286/2 373)的患者发生MACE,而安慰剂组有21.2%(502/2 371)发生MACE。达格列净组有10.0%(237/2 373)发生首次恶化的心衰事件,而安慰剂组有13.7%(326/2 371)。两组的心源性死亡率分别为9.6%(227/2 373)和11.5%(273/2 373),全因死亡率分别为11.6%(276/2 373)和13.9%(329/2 371),上述结果在是否合并糖尿病的亚组分析中均无统计学差异。对于射血分数降低的心衰(HFrEF)患者来说,无论是否伴有糖尿病,接受达格列净治疗均可减少心衰恶化或心源性死亡。

2 SGLT-2 抑制剂心血管保护作用的可能机制

SGLT-2抑制剂的心血管保护机制尚未阐明。有学者提出SGLT-2抑制剂通过减少血糖相关心脏毒性而保护心血管系统,但并未发现其他传统降糖药物有确切的心血管保护作用。有研究指出,当eGFR下降时,SGLT-2抑制剂的降糖作用会部分下降,但仍具有心血管保护作用。这表明SGLT-2抑制剂的心血管保护作用可能并不依赖或不完全依赖于降糖作用。

2.1 改善心室负荷

SGLT-2抑制剂通过利钠和利尿作用改善心室负荷状态,进而发挥心血管保护作用。然而,DAPA-HF试验显示,达格列净对利钠肽无明显作用,也不能增强其他利尿剂效果。此外,增强利尿并不能减少心血管疾病的死亡率^[7]。SGLT-2抑制剂不同于其他传统利尿剂,在对达格列净和氢氯噻嗪的比较研究中发现,经过12周的治疗,达格列净降低了患者血浆体积、增加了红细胞总数,而氢氯噻嗪无相关作用^[8]。另外,SGLT-2抑制剂可促进尿酸排泄,而传统利尿剂则会使血清尿酸水平升高,这可能也解释了两类药物使患者心血管获益的机制有差异^[9]。

2.2 改善心脏代谢

SGLT-2抑制剂可通过改善心脏能量代谢和底物利用效率等方式,增强心脏效能和心输出量。糖尿病患者不能有效利用葡萄糖,而是过度依赖游离脂肪酸(NEFA)作为生成三磷酸腺苷(ATP)的底物,导致游离脂肪中间体的蓄积,损害肌浆网的钙摄取,加重心脏舒张功能障碍^[10]。研究发现SGLT-2抑制剂可以使酮体β-羟丁酸(βOHB)少量增加。β-羟丁酸是一种“超级燃料”,可被心肌优先利用(而不是NEFA和葡萄糖)以供能,不仅可以改善心衰患者的心功能,而且能提高其机械效率^[11]。对心肌梗死猪模型的初步研究表明,恩格列净增加了心肌酮体的消耗,降低了心肌葡萄糖的消耗和乳酸的生成^[12],这为上述观点提供了证据。

2.3 影响心肌细胞钠氢交换

心肌细胞内钠离子水平升高阻碍线粒体的抗氧化作用,促进氧化应激,破坏心肌细胞的收缩力和稳态。已有研究证实了SGLT-2抑制剂可以减少细胞内钠离子水平,且该作用并不依赖于血糖的降低。有学者认为SGLT-2抑制剂可能直接抑制心肌的钠氢交换(NHE)1亚型蛋白^[13]。NHE-1激活引起细胞质内钠和钙的增加,这在心衰的实验模型得到证实。Baartscheer等^[14]发现恩格列净可以抑制心肌细胞NHE,降低胞质内钠和钙水平,同时增加线粒体内钙水平。在NHE-1被阻滞的情况下使用SGLT-2抑制剂,其心血管保护效果也会降低。由于SGLT-2受体并不在心肌表达,故其影响心肌细胞NHE的机制仍不清楚。另外,肾脏有NHE-3表达,实验证明SGLT-2与NHE-3可相互影响,推测SGLT-2抑制剂通过下调近端小管上NHE-3的活

性,促进钠排泄而发挥肾脏保护作用^[15-16]。

2.4 抑制心脏纤维化

SGLT-2 抑制剂可能直接参与调控心脏成纤维细胞的表型和功能。在心肌梗死大鼠模型中,达格列净通过增加 M2 型巨噬细胞的活化和抑制肌成纤维细胞的增殖抑制胶原合成,具有明显的抗心脏纤维化作用^[8]。使用人类心脏成纤维细胞进行的研究表明,恩格列净可以明显减少转化生长因子(TGF)- β 1 诱导的成纤维细胞活化,可全面抑制包括 I 型胶原、 α 平滑肌肌动蛋白、结缔组织生长因子和基质金属蛋白酶 2 等促纤维化标志物^[12]。

2.5 调节脂肪因子

脂肪因子生成和作用的改变是心血管疾病和胰岛素抵抗形成的一种普通机制,尤其是对于肥胖患者。SGLT-2 抑制剂可能通过恢复促炎脂肪因子和抗炎脂肪因子的平衡来实现患者心血管获益。有学者推测 SGLT-2 抑制剂可以降低脂肪因子——瘦素的水平,而瘦素可能在钠调节、心脏炎症反应和纤维化中发挥作用^[16]。一项为期 52 周的临床研究表明,与磺酰脲类降糖药格列美脲相比,坎格列净使血清瘦素水平降低了 25%,同时使脂联素水平升高 17%^[17]。

2.6 诱导自噬

有学者推测 SGLT-2 抑制剂可通过模拟营养和氧气剥夺,激活自噬以清除功能障碍的线粒体,减少冠状动脉微循环的损伤,增强心肌收缩功能,减少心肌坏死^[17],但具体机制尚不明确。目前认为可能与单磷酸腺苷依赖的蛋白激酶(AMPK)、烟酰胺腺嘌呤二核苷酸依赖性去乙酰化酶(SIRT)-1、缺氧诱导因子(HIF)相关通路有关,即 SGLT-2 抑制剂通过促进酮体的生成,激动 AMPK、SIRT、HIF-1 α 等介导的通路,诱导自噬,从而发挥细胞“内部清理”和抗炎效应,为心血管提供保护^[18-22]。

3 尚待解决的问题

(1) SGLT-2 抑制剂对 HFrEF 和射血分数保留的心衰(HFpEF)的心血管保护作用是否相同。DECLARE-TIMI58 研究^[3]根据入组患者的左室射血分数(LVEF)进行分层分析,发现达格列净可显著降低 HFrEF 患者的心衰住院率,减少心源性死亡,但对 HFpEF 患者并无此效果,SGLT-2 抑制剂对不同心衰亚型的作用仍有待进一步研究。

(2) SGLT-2 抑制剂是否可以逆转 2 型糖尿病患者的心脏病理性重构。尽管研究表明恩格列净

可能与左室容积减小和舒张功能改善有关^[23],但仍缺乏充足的证据。目前开展的 EMPA-HEART 研究通过心脏磁共振成像评价恩格列净对左心室质量的影响,是探索 SGLT-2 抑制剂对心室重构影响的重要研究。

参 考 文 献

- [1] 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.
- [2] 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.
- [3] 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.
- [4] Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy[J]. N Engl J Med, 2019, 380(24):2295-2306.
- [5] 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.
- [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] Packer M. Lessons learned from the DAPA-HF trial concerning the mechanisms of benefit of SGLT2 inhibitors on heart failure events in the context of other large-scale trials nearing completion [J]. Cardiovasc Diabetol, 2019, 18(1):129.
- [8] Lee TM, Chang NC, and Lin SZ. Dapagliflozin, a selective SGLT2 Inhibitor, attenuated cardiac fibrosis by regulating the macrophage polarization via STAT3 signaling in infarcted rat hearts[J]. Free Radic Biol Med, 2017, 104:298-310.
- [9] Wilcox CS, Shen W, Boulton DW, et al. Interaction between the sodium-glucose-linked transporter 2 inhibitor dapagliflozin and the loop diuretic bumetanide in normal human subjects [J]. J Am Heart Assoc, 2018, 7(4):e007046.
- [10] Lopaschuk GD, Ussher JR, Folmes CD, et al. Myocardial fatty acid metabolism in health and disease[J]. Physiol Rev, 2010, 90(1):207-258.
- [11] Gormsen LC, Svart M, Thomsen HH, et al. Ketone body infusion with 3-hydroxybutyrate reduces myocardial glucose uptake and increases blood flow in humans: a positron emission tomography study[J]. J Am Heart Assoc, 2017, 6(3):e005066.
- [12] Verma S, McMurray JJV. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review[J]. Diabetologia, 2018, 61(10):2108-2117.

- [13] Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for the treatment of patients with heart failure; proposal of a novel mechanism of action[J]. JAMA Cardiol, 2017, 2(9):1025-1029.
- [14] 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.
- [15] 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.
- [16] Packer M. Do sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors prevent heart failure with a preserved ejection fraction by counterbalancing the effects of leptin? A novel hypothesis [J]. Diabetes Obes Metab, 2018, 20(6):1361-1366.
- [17] Garvey WT, Van Gaal L, Leiter LA, et al. Effects of canagliflozin versus glimepiride on adipokines and inflammatory biomarkers in type 2 diabetes[J]. Metabolism, 2018, 85:32-37.
- [18] Mizuno M, Kuno A, Yano T, et al. Empagliflozin normalizes the size and number of mitochondria and prevents reduction in mitochondrial size after myocardial infarction in diabetic hearts[J]. Physiol Rep, 2018, 6(12):e13741.
- [19] Sayour AA, Korkmaz-Icoz S, Loganathan S, et al. Acute canagliflozin treatment protects against in vivo myocardial ischemia-reperfusion injury in non-diabetic male rats and enhances endothelium-dependent vasorelaxation[J]. J Transl Med, 2019, 17(1):127.
- [20] Sciarretta S, Hariharan N, Monden Y, et al. Is autophagy in response to ischemia and reperfusion protective or detrimental for the heart?[J]. Pediatr Cardiol, 2011, 32(3):275-281.
- [21] Li ZL, Lerman LO. Impaired myocardial autophagy linked to energy metabolism disorders[J]. Autophagy, 2012, 8(6):992-994.
- [22] Gui L, Liu B, Lv G. Hypoxia induces autophagy in cardiomyocytes via a hypoxia-inducible factor 1-dependent mechanism[J]. Exp Ther Med, 2016, 11(6):2233-2239.
- [23] Verma S, Garg A, Yan AT, et al. Effect of empagliflozin on left ventricular mass and diastolic function in individuals with diabetes: an important clue to the EMPA-REG OUTCOME trial?[J]. Diabetes Care, 2016, 39(12):e212-e213.

(收稿:2020-04-15 修回:2021-02-10)

(本文编辑:丁媛媛)

节能减排 低碳出行

