

钠-葡萄糖共转运蛋白2抑制剂在射血分数保留的心力衰竭治疗中的应用

付祥雯 孙慧

【摘要】 射血分数保留的心力衰竭 (HFpEF) 是因左室舒张期充盈受损和心肌顺应性降低而引起的心力衰竭。HFpEF 的治疗主要以缓解症状为主, 钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂 (SGLT2i) 可通过提高肥胖与运动耐受力、改善心肌细胞纤维化与能量代谢、拮抗心房颤动、抑制交感系统及巨噬细胞活化等途径, 治疗 HFpEF 并改善其预后。该文介绍 HFpEF 的病理生理机制及 SGLT2i 在 HFpEF 治疗中的进展。

【关键词】 射血分数保留的心力衰竭; 钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂; 病理生理机制

doi: 10.3969/j.issn.1673-6583.2024.03.008

美国心脏协会 / 美国心脏病学会 / 美国心力衰竭学会 (AHA/ACC/HFSA) 2022 年发布的心力衰竭 (心衰) 管理指南^[1] 推荐心衰治疗仍然以药物为主, 强调改善心衰预后的新四联药物, 包括血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂 (ARNI) / 血管紧张素转换酶抑制剂 (ACEI) / 血管紧张素 II 受体阻滞剂 (ARB)、 β 受体阻滞剂 (BB)、盐皮质激素受体拮抗剂 (MRA) 和钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂 (SGLT2i)。该指南指出, 合理规范联合应用新四联药物, 可使心衰患者全因死亡率下降 73%。该指南与 2021 年欧洲心脏病学会 (ECS) 心衰指南^[2] 相比, 明显提升和强调了 SGLT2i 的治疗地位。

近年来, 射血分数降低的心衰 (HFrEF) 的药物治理取得了重大进展, 但射血分数保留的心衰 (HFpEF) 的药物治理仍证据不足, 这与 HFpEF 的病理生理异质性有关。

1 HFpEF的病理生理机制

舒张功能障碍是 HFpEF 病理生理学的关键, 主要包括左室舒张和收缩功能障碍、左房结构和功能异常及心房颤动 (房颤)、血管内皮功能障碍等。

1.1 左室舒张和收缩功能障碍

左室硬度增加导致舒张功能障碍是 HFpEF 的标志。左室的硬度主要取决于 3 个方面: (1) 肌联蛋白 (Titin) 亚型的转变。Titin 对心肌松弛起

着重要作用, Titin 异构体从肌联蛋白 N2BA 亚型转变为 N2B 亚型可引起心肌僵硬^[3]。(2) 胞内钙离子 (Ca^{2+}) 水平的变化。左室舒张需要启动三磷酸腺苷, 将 Ca^{2+} 回收至肌质网中。左室肥大时, 心肌组织可见舒张期 Ca^{2+} 循环异常、T 管密度和胞质 Ca^{2+} 水平增加^[4]。(3) 后负荷的升高。动脉高血压和动脉硬化可引起心脏后负荷升高, 心室长时间处于扩张状态, 当心率增加时左室舒张末期充盈压升高, 导致左室舒张功能进一步恶化。尽管左室射血分数 (LVEF) $\geq 50\%$, 但 HFpEF 患者仍表现出左室收缩功能的微小异常, 这可能与 Ca^{2+} 回收与释放、 β -肾上腺素能信号转导、心肌能量和组织灌注储备能力异常有关, 左室收缩功能障碍可使 HFpEF 的死亡风险增加^[5]。

1.2 左房结构和功能异常及房颤

在 HFpEF 的早期阶段, 左房储备增强可代偿左房舒张功能障碍。然而, 左室功能障碍的进展会加重左房扩张和功能障碍, 增加房颤的发生风险。房颤的发生是 HFpEF 自然病程中的分水岭, 房颤可被视为左房结构和功能异常的心脏电活动特征^[6]。在收缩期, 左房可为左室增加 25% 的充盈量, 当房颤发生时, 心房失去有效收缩, 导致左室充盈量减少。

1.3 血管内皮功能障碍

炎症反应、氧化应激增加、一氧化氮 (NO) 生物利用失衡导致的神经激素激活和血管收缩是内皮功能障碍的核心机制。研究显示, 肥胖与 HFpEF 风险增加独立相关, HFpEF 肥胖患者心

基金项目: 山东省医药卫生科技发展计划项目 (202003011255)
作者单位: 261053 潍坊, 山东第二医科大学临床医学院 (付祥雯);
250013 济南, 山东第一医科大学附属中心医院心血管内科 (孙慧)
通信作者: 孙慧, E-mail: Sasa303@163.com

外膜脂肪增加,炎症反应更广泛^[7]。50%~80%的 HFpEF 患者因左房压力升高出现肺动脉高压,肺血管持续暴露于高压环境中,可使管壁形态和结构发生改变,导致肺血管阻力增加,毛细血管受损,最终引起气体交换异常^[8]。与 HFrEF 患者相比, HFpEF 患者心肌 NO 生物利用度降低,内皮型一氧化氮合酶(eNOS)解偶联增加,冠状动脉内皮依赖性血管扩张容量降低,心肌灌注和冠状动脉血流受损,从而导致 HFpEF 患者心肌细胞肥大和僵硬^[9]。内皮功能障碍可被视为 HFpEF 进展的早期阶段变化,应予以关注。

2 SGLT2i

2.1 SGLT2i在HFpEF中的应用

SGLT2i 是糖尿病(DM)领域的新型口服药物,可通过阻断近曲小管对葡萄糖的重吸收,经尿液排出多余的葡萄糖,从而达到控制血糖的目的。DM 可通过多种途径促进 HFpEF 的发生和进展,是 HFpEF 重要的危险因素和合并症,研究显示近 50% 的 HFpEF 患者合并 2 型 DM^[10]。

SGLT2i 是具有充足随机对照试验证据的治疗伴或不伴 DM 的 HFpEF 的有效药物。SGLT2i 具有良好的心、肾保护作用,DELIVER 试验^[11]显示,达格列净显著降低心血管死亡或心衰恶化事件风险。EMPEROR-Preserved 试验^[12]显示,恩格列净可显著降低 HFpEF 患者心血管死亡或因心衰住院复合风险,在 HFpEF 的治疗与改善预后中取得了重大突破。SGLT2i 是 DM 合并心衰患者的一级预防用药,2021 年 ECS 心衰指南^[12]提出,对于有心血管事件风险的 2 型 DM 患者,推荐使用 SGLT2i 以减少心衰住院、主要不良心血管事件、终末期肾功能不全和心血管死亡风险。2022 年 AHA/ACC/HFSA 心衰管理指南^[1]同样推荐对于已确诊心血管疾病或有心血管疾病高风险的 2 型 DM 患者使用 SGLT2i 以预防因心衰住院。

2.2 SGLT2i在HFpEF中的作用机制

2.2.1 肥胖与运动耐受力下降

与 HFpEF 非肥胖患者相比, HFpEF 肥胖患者的血流动力学特征包括更大的血容量和更高的心室充盈压。SGLT2i 不仅通过钠尿排泄和渗透性利尿使血管减容,改善心室充盈压,还通过延缓心肌质量的减少和刺激脂肪分解,拮抗与肥胖相关的 HFpEF 的高度心包压塞,减弱局部和全身炎症反应,改善微血管重构和心肌舒张功能^[13]。HFpEF 患

者微血管稀疏,血管内皮细胞线粒体功能障碍,骨骼肌运动耐受力降低。在 HFpEF 诱导的运动性肺出血(EIPH)小鼠模型中,恩格列净可改善双心室充盈压升高和肺血管负荷,在 EIPH 和 2 型 DM 患者中,达格列净可显著降低双心室充盈压^[14]。在小鼠模型中,SGLT2i 已被证明可通过促进线粒体脂肪酸氧化和腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)依赖性途径下调脂肪生成,恢复骨骼肌有氧代谢能力^[15]。

2.2.2 心肌细胞纤维化与能量代谢受损

HFpEF 通常表现为左室舒张僵硬。HFpEF 中左室顺应性降低的机制包括室壁的胶原、弹性纤维和心肌细胞硬度的增加。心肌纤维化易发生于 HFpEF 中,SGLT2i 可通过降低促纤维化标志物的表达,改善心脏重构和多器官纤维化。在 EMPA-HEART CardioliNK-6 试验^[16]中,与安慰剂相比,恩格列净组心肌细胞外容积显著降低,提示 SGLT2i 可逆转细胞外基质重构。此外,左室功能与心肌能量代谢密切相关。Ferrannini 等^[17]提出 SGLT2i 可通过增加循环酮体水平改善心脏能量代谢和利用效率。但是,EMPA-VISION 试验^[18]却表明,在 HFrEF 或 HFpEF 患者中,与安慰剂相比,恩格列净并未改善心脏能量代谢或改变与能量代谢相关的血清代谢物。在 HFpEF 小鼠模型中, β -羟丁酸不被用作能量代谢底物,而是作为第二信使改变蛋白质的超乙酰化和炎症反应^[19]。因此,SGLT2i 虽然可能不会提高心衰心脏的工作效率,但可以为心脏提供额外的能量来源,这可能对能量代谢受损的心衰心脏有益。

2.2.3 房颤

在 HFpEF 中,长期左室高充盈压可引起左房高压,左房扩张可导致功能性二尖瓣反流,增加房颤风险,进而增加 HFpEF 死亡率。SGLT2i 已被证明可减小左房体积,改善二尖瓣反流,降低心律失常发生率^[5]。SOLOIST-WHF 试验^[20]的结果也表明,在 2 型 DM 患者(包括合并 HFpEF 患者)中,联合应用 SGLT2i 与钠-葡萄糖共转运蛋白 1 抑制剂(SGLT1i)具有显著降低房颤发生率的叠加效应。

2.2.4 抑制交感系统及巨噬细胞活化

慢性肾脏病(CKD)和 HFpEF 具有共同的风险因素,肾功能受损可通过多种心、肾机制导致 HFpEF 的不良结局。白蛋白尿是 HFpEF 进展的危险因素。SCORED 试验^[21]显示 SGLT2i 可显著延缓 CKD 进展,减轻蛋白尿,从而改善 HFpEF 结

局。肾脏去神经支配已被证明可改善 HFpEF 患者的血压、心肌舒张功能和心输出量^[22]。SGLT2i 可通过抑制交感神经系统张力,产生与肾脏去神经支配相似的效应。巨噬细胞活化被认为是 HFpEF 的病理生理机制, SGLT2i 已被证明可增加抗炎 M2 型巨噬细胞的极化,同时减少成纤维细胞活化和促炎 M1 型巨噬细胞的聚集,减轻炎症反应和不良重构^[23]。此外, SGLT2i 可抑制大动脉僵硬度的增加,减弱内脏血管过度收缩,从而延缓 HFpEF 的发生和进展^[24]。

3 HFpEF 的治疗进展

可以减少 HFpEF 全因死亡风险或心血管死亡风险的药物尚未出现。临床治疗 HFpEF 主要是抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)和交感神经系统,且以缓解症状为主。在 PARADIGM-HF 试验^[25]中,沙库巴曲缬沙坦在降低心衰死亡率和住院风险方面优于依那普利,但前瞻性试验 PARAGON-HF^[26]显示,与 ARB 相比,沙库巴曲缬沙坦并未降低 HFpEF 患者的总心衰住院率或心血管死亡率。

随着研究的深入, HFpEF 的治疗有了新进展。2021 年 Widiarti 等^[27]发现在 HFpEF 动物模型中补充烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD^+),可逆转 HFpEF。Meta 分析显示胰高糖素样肽-1 受体激动剂(GLP-1 RA)和 SGLT2i 可使动脉粥样硬化性心血管疾病患者获得相似的益处, GLP-1 RA 可以改善左室舒张功能^[28]。二肽基肽酶 4(DPP-4)抑制剂能够结合 DPP-4 胞外区的关键氨基酸残基,阻止其水解底物胰高糖素样肽-1(GLP-1),使 GLP-1 水平升高,间接改善左室舒张功能^[29]。盐皮质激素受体(MR)过度活化会导致心肌炎症反应、心肌纤维化、心肌肥大、心肌细胞凋亡及血管收缩、损伤或硬化,新型选择性非甾体盐皮质激素受体拮抗剂非奈利酮可以直接阻断 MR 过度活化,改善 CKD 和 2 型 DM 的 HFpEF 或射血分数中间值的心衰(HFmrEF)患者预后^[30]。因此,补充 NAD^+ 、GLP-1/葡萄糖依赖性促胰岛素多肽(GIP)双受体激动剂、DPP-4 抑制剂、MR 拮抗剂有望成为 HFpEF 的新治疗方法。

4 小结

HFpEF 是具有多种临床表现、病因复杂的临床综合征,其诊断缺乏统一标准,目前仍是经验性治疗,缺乏针对相应病理生理机制的干预方法。关

于 SGLT2i 治疗 HFpEF 的研究较少,虽然 SGLT2i 在 HFrEF 中的疗效与安全性已基本得到肯定,但在 HFpEF 中的应用价值仍存在争议。因此,能否扩大 SGLT2i 适应证,对 HFpEF 患者是否值得推荐,仍需要大量的前瞻性试验加以验证。随着 SGLT2i 在心衰领域临床试验的开展,相信 SGLT2i 在 HFpEF 患者的治疗中将有更广阔的应用前景。

参 考 文 献

- [1] Writing Committee Members. ACC/AHA Joint Committee Members. 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure[J]. J Card Fail, 2022, 28(5):e1-e167.
- [2] McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure[J]. Eur Heart J, 2021, 42(36):3599-3726.
- [3] Loescher CM, Hobbach AJ, Linke WA. Titin (TTN): from molecule to modifications, mechanics, and medical significance[J]. Cardiovasc Res, 2022, 118(14):2903-2918.
- [4] Frisk M, Le C, Shen X, et al. Etiology-dependent impairment of diastolic cardiomyocyte calcium homeostasis in heart failure with preserved ejection fraction[J]. J Am Coll Cardiol, 2021, 77(4):405-419.
- [5] Popovic D, Alogna A, Omar M, et al. Ventricular stiffening and chamber contracture in heart failure with higher ejection fraction[J]. Eur J Heart Fail, 2023, 25(5):657-668.
- [6] Fernandes GC, Fernandes A, Cardoso R, et al. Association of SGLT2 inhibitors with arrhythmias and sudden cardiac death in patients with type 2 diabetes or heart failure: a meta-analysis of 34 randomized controlled trials[J]. Heart Rhythm, 2021, 18(7):1098-1105.
- [7] Sorimachi H, Obokata M, Takahashi N, et al. Pathophysiologic importance of visceral adipose tissue in women with heart failure and preserved ejection fraction[J]. Eur Heart J, 2021, 42(16):1595-1605.
- [8] Yassenjiang M, Cheng H, Guo Z, et al. Correlation between pulmonary vascular performance and hemodynamics in patients with pulmonary arterial hypertension[J]. Clin Exp Hypertens, 2023, 45(1):2185253.
- [9] Saavedra-Alvarez A, Pereyra KV, Toledo C, et al. Vascular dysfunction in HFpEF: potential role in the development, maintenance, and progression of the disease[J]. Front Cardiovasc Med, 2022, 9:1070935.
- [10] Wu X, Liu H, Brooks A, et al. SIRT6 mitigates heart failure with preserved ejection fraction in diabetes[J]. Circ Res, 2022, 131(11):926-943.
- [11] Jhund PS, Kondo T, Butt JH, et al. Dapagliflozin across the range of ejection fraction in patients with heart failure: a patient-level, pooled meta-analysis of DAPA-HF and DELIVER[J]. Nat Med, 2022, 28(9):1956-1964.
- [12] Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Baseline characteristics of patients with heart failure with preserved ejection fraction

- in the EMPEROR-Preserved trial[J]. *Eur J Heart Fail*, 2020, 22(12):2383-2392.
- [13] Chung CC, Lin YK, Chen YC, et al. Empagliflozin suppressed cardiac fibrogenesis through sodium-hydrogen exchanger inhibition and modulation of the calcium homeostasis[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2023, 22(1):27.
- [14] Wu J, Liu T, Shi S, et al. Dapagliflozin reduces the vulnerability of rats with pulmonary arterial hypertension-induced right heart failure to ventricular arrhythmia by restoring calcium handling[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2022, 21(1):197.
- [15] Op den Kamp YJM, Gemmink A, de Ligt M, et al. Effects of SGLT2 inhibitor dapagliflozin in patients with type 2 diabetes on skeletal muscle cellular metabolism[J]. *Mol Metab*, 2022, 66:101620.
- [16] Mason T, Coelho-Filho OR, Verma S, et al. Empagliflozin reduces myocardial extracellular volume in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2021, 14(6):1164-1173.
- [17] Ferrannini E, Baldi S, Frascerra S, et al. Shift to fatty substrate utilization in response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in subjects without diabetes and patients with type 2 diabetes[J]. *Diabetes*, 2016, 65(5):1190-1195.
- [18] Hundertmark MJ, Adler A, Antoniadou C, et al. Assessment of cardiac energy metabolism, function, and physiology in patients with heart failure taking empagliflozin: the randomized, controlled EMPA-VISION trial[J]. *Circulation*, 2023, 147(22):1654-1669.
- [19] Deng Y, Xie M, Li Q, et al. Targeting mitochondria-inflammation circuit by β -hydroxybutyrate mitigates HFpEF[J]. *Circ Res*. 2021, 128(2):232-245.
- [20] Szarek M, Bhatt DL, Steg PG, et al. Effect of sotagliflozin on total hospitalizations in patients with type 2 diabetes and worsening heart failure: a randomized trial[J]. *Ann Intern Med*, 2021, 174(8):1065-1072.
- [21] Bhatt DL, Szarek M, Pitt B, et al. Sotagliflozin in patients with diabetes and chronic kidney disease[J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(2):129-139.
- [22] Kresoja KP, Rommel KP, Fengler K, et al. Renal sympathetic denervation in patients with heart failure with preserved ejection fraction[J]. *Circ Heart Fail*, 2021, 14(3):e007421.
- [23] Liu H, Huang Y, Zhao Y, et al. Inflammatory macrophage interleukin-1 β mediates high-fat diet-induced heart failure with preserved ejection fraction[J]. *JACC Basic Transl Sci*, 2022, 8(2):174-185.
- [24] Wei R, Wang W, Pan Q, et al. Effects of SGLT-2 inhibitors on vascular endothelial function and arterial stiffness in subjects with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13:826604.
- [25] Myhre PL, Vaduganathan M, Claggett B, et al. B-type natriuretic peptide during treatment with sacubitril/valsartan: the PARADIGM-HF trial[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73(11):1264-1272.
- [26] Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(17):1609-1620.
- [27] Widiarti W, Sukmajaya AC, Nugraha D, et al. Cardioprotective properties of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes mellitus patients: a systematic review[J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2021, 15(3):837-843.
- [28] Akar FG, Young LH. NAD repletion therapy: a silver bullet for HFpEF?[J]. *Circ Res*, 2021, 128(11):1642-1645.
- [29] Tschöp M, Nogueiras R, Ahrén B. Gut hormone-based pharmacology: novel formulations and future possibilities for metabolic disease therapy[J]. *Diabetologia*, 2023, 66(10):1796-1808.
- [30] Filippatos G, Anker SD, Agarwal R, et al. Finerenone reduces risk of incident heart failure in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes: analyses from the FIGARO-DKD trial[J]. *Circulation*, 2022, 145(6):437-447.

(收稿:2023-06-25 修回:2024-04-05)

(本文编辑:王群)