

# 达格列净对心血管疾病的预防保护机制

耿肖因<sup>1</sup> 肖东斌<sup>1</sup> 魏鑫<sup>1</sup> 惠学志<sup>2</sup>

(1. 河南大学研究生院, 河南 开封 475000; 2. 河南大学第一附属医院心血管内科, 河南 开封 475000)

**【摘要】** 钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂是一种新型的降糖药物, 其抑制钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 的作用机制不同于以往的降血糖药物。以达格列净为代表的该类药物在降低血糖的同时兼具降脂、降压、肾脏保护等多方面的获益, 达格列净可在一定程度上干预降低 2 型糖尿病患者心血管事件的发生和发展。其在降血糖以外对心血管的保护作用方面展现出特殊的优势, 现就钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂对 2 型糖尿病患者的血管保护和心血管事件危险因素的预防机制做一综述。

**【关键词】** 钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂; 达格列净; 心血管疾病; 2 型糖尿病

**【DOI】** 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2019.08.025

## Preventive and Protective Mechanism of Dagliflozin for Cardiovascular Disease

GENG Xiaonan<sup>1</sup>, XIAO Dongbin<sup>1</sup>, WEI Xin<sup>1</sup>, HUI Xuezhi<sup>2</sup>

(1. Henan University Graduate School, Kaifeng 475000, Henan, China; 2. Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Henan University, Kaifeng 475000, Henan, China)

**【Abstract】** The sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT-2) inhibitor is a novel hypoglycemic agent, and its role mechanism of inhibiting SGLT-2 is different from previous hypoglycemic agents. This type of drug, represented by dagliflozin, has both benefits in reducing blood sugar and benefits such as reducing fat, reducing blood pressure, and protecting the kidneys. Dagliflozin can intervene to reduce the incidence and development of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes to some extent. It has a special advantage in protecting the cardiovascular system from hypoglycemia. This article reviews the effect of SGLT-2 inhibitor in cardiovascular protection and the prevention mechanism of cardiovascular risk factors for type 2 diabetes patients.

**【Key words】** Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor; Dagliflozin; Cardiovascular diseases; Type 2 diabetes

随着生活水平的提高和生活方式的改变, 糖尿病已成为人们的健康杀手。据报道, 未来几十年中糖尿病患者的数量会持续增加, 预计将从 2015 年的 4.15 亿增加至 2040 年的 6.42 亿<sup>[1]</sup>。糖尿病是心脑血管疾病主要的危险因素, 心血管疾病也是糖尿病患者的主要死因。心脑血管疾病的罹患率在糖尿病患者中增加了 2~4 倍<sup>[2]</sup>。因此对糖尿病患者心脑血管的保护非常值得重视。指南建议对患有心血管疾病的患者, 使用钠-葡萄糖协同转运蛋白-2 抑制剂 (SGLT-2i) 或胰高血糖素样肽 1 受体激动剂, 现已证实有心血管益处<sup>[3]</sup>。2 型糖尿病 (T2DM) 患者罹患心血管疾病有多种发病因素, 所以 SGLT-2i 降低血糖以外多维机制干

预降低动脉粥样硬化的风险成为其独特的优势。以达格列净为代表的首个 SGLT-2i 于 2017 年 3 月在中国批准上市。

### 1 SGLT-2i 预防心血管疾病的机制

#### 1.1 SGLT-2i 降低血糖的机制

糖尿病患者由于糖代谢的紊乱而导致血糖不能维持一个相对恒定水平, 患者体内不能被消耗的葡萄糖会在肾脏中被重吸收回血液, 健康成年人的肾小球每天滤过 180 g 葡萄糖, 几乎全在近曲小管以主动转运的方式被重吸收回血液, 由于葡萄糖不能自由通过细胞膜, 故该转运机制主要依赖葡萄糖转运蛋白和钠-葡萄糖协同转运蛋白。其中钠-葡萄糖协同转运蛋白-2

完成近 90% 葡萄糖的重吸收, SGLT-2i 即是作用于该转运蛋白, 不同于以往的依赖  $\beta$  细胞功能或组织对胰岛素的敏感性, SGLT-2i 通过阻断对钠离子、葡萄糖重吸收, 增加肾小管对葡萄糖的排泄, 从而达到降低血糖的作用<sup>[4-5]</sup>。

### 1.2 SGLT-2i 的利钠作用和降压机制

临床研究显示 SGLT-2i 具有一定降压作用。降低血压可通过减少心脏后负荷和改善冠状动脉血流及心肌收缩力来减轻心力衰竭的风险。通过尿钠排泄和渗透性利尿还可降低心脏前负荷和心肌拉伸<sup>[6]</sup>。SGLT-2i 使尿钠的排泄提高 30% ~ 60%, 对血压有一定程度降低。SGLT-2i 可减少皮肤的钠组织含量。应用达格列净治疗 6 周, 以<sup>23</sup>Na 磁共振成像为测量对象, 经治疗后皮肤中钠的含量与基线相比降低 5.8%。皮肤中含水量无显著变化, 虽然皮肤含水量降低, 但与体重下降是一致的。如果皮肤含水量对结果有影响, 由于皮肤含水量的轻微下降可能会导致应用达格列净 6 周后, 皮肤钠含量的降低水平被低估。但不知道该作用机制能否改变 T2DM 患者心血管终点的变化。由达格列净治疗引起的皮肤钠含量降低的确切机制尚不清楚。是达格列净的直接作用? 还是肾钠排泄持续减少的结果? 但在 24 h 尿液采样中并未检测到尿钠浓度的明显升高, 该作用机制仍有待阐明<sup>[7]</sup>。

此外有研究提出: SGLT-2i 有降低肾小球滤过率和血浆葡萄糖水平两个机制以外的降低血压的其他途径。SGLT-2i 可改善动脉僵硬度。由于高血糖症可上调交感神经系统的活动, 改善血压昼夜节律的变异性<sup>[8]</sup>, 抑制肾素-血管紧张素系统降低氧化应激, 潜在地改善血管内皮功能障碍<sup>[9]</sup>, 改善动脉弹性或血管弹性即胶原蛋白、弹性蛋白、晚期糖基化终产物和参与动脉硬化过程的结缔组织的其他组分。SGLT-2i 自主神经调节机制在降低血压的作用中也起关键的作用。

### 1.3 SGLT-2i 调节血脂的作用

SGLT-2i 能有效地减轻体重并且降低内脏脂肪含量, 这些作用有效地预防心血管事件的发生。有报道提出 SGLT-2i 能降低血浆甘油三酯(TG)的含量, 增加高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)的含量, 同时血浆中低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)的含量也会升高<sup>[10]</sup>, 但应用 SGLT-2i 引起的 LDL-C 升高并不增加动脉粥样硬化的风险。由于 LDL-C 基于密度和尺寸分为大浮力和小致密颗粒。大量临床证据表明, 小致密 LDL-C 颗粒比大浮力 LDL-C 颗粒更具致动脉粥样硬化的能力, 并且小致密 LDL-C 使冠状动脉疾病的发生风险增加 3

倍<sup>[11]</sup>。LDL 的大小受 TG 水平和胰岛素抵抗的反向调节, 在脂代谢紊乱和 T2DM 的患者中小致密 LDL-C 占一定优势。应用 SGLT-2i 后使血浆小致密 LDL-C 水平降低和大浮力 LDL-C 水平升高, 虽然血浆 LDL-C 总体水平升高, 但在合并 T2DM 的患者中小致密 LDL-C 水平的降低更具优势, 所以不会增加动脉粥样硬化的可能, 反而因 SGLT-2i 降低血浆 TG、小致密 LDL-C 水平, 升高 HDL-C 水平, 提高组织对胰岛素的敏感性, 故对抗动脉粥样硬化有一定的积极作用<sup>[10]</sup>。

### 1.4 SGLT-2i 改善心肌缺血

SGLT-2i 降低血糖并降低胰岛素的浓度后增加脂肪的分解, 增加脂肪酸向酮类的转移, 酮类物质可快速地释放能源来供应心肌运动时的耗能。SGLT-2i 改善心力衰竭患者心肌代谢功能的紊乱, 在心肌收缩功能受损时, 降低支链氨基酸代谢对丙酮酸利用率的影响和缺血再灌注损伤。SGLT-2i 能减少肌膜活性中心的  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  交换泵, 利于细胞内钠降低和线粒体钙升高<sup>[12]</sup>。SGLT-2i 另一种潜在的正性肌力作用, 可能涉及与使用后血浆胰高血糖素的小幅增加有关<sup>[13]</sup>。

### 1.5 SGLT-2i 降低尿酸

血清尿酸(UA)水平升高能增加氧化应激, 降低 NO 活性继而内皮舒张功能降低, 促进局部、全身炎症, 使血管平滑肌细胞的血管收缩、增殖, 增加胰岛素抵抗, 导致代谢失调, 促进心血管疾病的发生<sup>[14]</sup>。

SGLT-2i 通过增加肾脏对尿酸盐的消除, 降低尿酸盐的浓度。SGLT-2i 的 UA 降低作用可通过尿酸排泄率的增加来解释。尿酸排泄率的增加并非由于药物对肾脏处理尿酸的直接影响, 而是 SGLT-2 被抑制后增加腔中葡萄糖浓度, 刺激由葡萄糖转运蛋白 9 同种型 2 或近端小管中任何其他转运蛋白介导的尿酸排泄, 抑制由葡萄糖转运蛋白 9 同种型 2 介导的尿酸重吸收<sup>[15]</sup>, 该机制还可解释在糖尿病与 T2DM 患者 UA 降低之间的关系。

## 2 SGLT-2i 延缓肾脏疾病进展

SGLT-2i 通过降低血糖的作用显示对肾脏的保护作用, 同时抑制糖尿病肾病中的促炎性中性粒细胞的炎症反应以及氧化应激反应和细胞凋亡<sup>[16]</sup>。大规模临床试验 EMPA-REG OUTCOME 数据证明 SGLT-2i 与降低尿蛋白的排泄有关<sup>[17]</sup>, 在糖尿病患者中由于高血糖症会引起近端小管重吸收增加, 高血糖持续地直接抑制肾小管肾小球反馈的血管活性作用。SGLT-2 在近端小管中选择性表达, 并促进滤出的葡萄糖和钠以 1:1 的比例再摄取, 高血糖中的大量葡萄糖过滤会最大程度地刺激该过程。高血糖将导致对黄斑密度暴露的钠浓度大大降低, 由于球管反馈被抑制, 使肾小

球的滤过屏障持续地暴露在升高的滤过压力中,加剧肾小球基底膜的损害和足细胞的凋亡。然而由于 SGLT-2i 可终止大量葡萄糖和钠离子在近端小管的重吸收,使得黄斑密度下的钠离子浓度升高,变化的浓度刺激球管反馈,使过滤压力正常化,减弱足细胞和肾单位的丢失并最大程度恢复肾小球滤过率<sup>[18]</sup>。

### 3 SGLT-2i 的临床意义及缺陷

2018 年发起的 DECLARE-TIMI 58 试验证实, SGLT-2i 可有效降低 T2DM 患者的心血管事件等综合风险<sup>[19]</sup>。此外, SGLT-2i 还具有预防 T2DM 患者初发心力衰竭的风险并能降低心功能恶化的风险<sup>[20]</sup>。在全球性试验 EMPA-REG OUTCOME® 中 SGLT-2i 用于冠状动脉旁路移植合并 T2DM 的患者,降低全因死亡率和减缓肾脏疾病进展的临床效益已证实<sup>[21]</sup>。该试验包含亚洲人群,同样适用中国的临床指导。

因该药物特殊的作用机制,增加肾脏对葡萄糖的排泄使尿液中的葡萄糖浓度增加,增加生殖器或泌尿系统感染的机会。但这些感染通常为轻度或中度,常规治疗有效,且很少复发<sup>[22]</sup>。

### 4 展望与思考

T2DM 患者心血管疾病的发生是值得全球关注的重要健康问题。具有崭新作用机制的 SGLT-2i 应运而生,其降糖以外对心血管的保护作用是当前临床上值得深入研究的话题。SGLT-2i 对 T2DM 患者心血管保护作用的临床试验目前还不充足,但全球很多这方面的试验研究正在运行,相信 SGLT-2i 带来的临床受益值得期待。

### 参考文献

- [1] Peet MM. Hypertension and its surgical treatment by bilateral supradiaphragmatic splanchnicectomy [J]. *Am J Surg*, 1948, 75(1): 48-68.
- [2] Fox CS, Coady S, Sorlie PD, et al. Increasing cardiovascular disease burden due to diabetes mellitus - The Framingham Heart Study [J]. *Circulation*, 2007, 115(12): 1544-1550.
- [3] Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. Management of hyperglycemia 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]. *Diabetes Care*, 2018, 41(12): 2669-2701.
- [4] Meng W, Ellsworth BA, Nirschl AA, et al. Discovery of dapagliflozin; a potent, selective renal sodium-dependent glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor for the treatment of type 2 diabetes [J]. *J Med Chem*, 2008, 51(5): 1145-1149.
- [5] DeFronzo RA, Davidson JA, del Prato S. The role of the kidneys in glucose homeostasis: a new path towards normalizing glycaemia [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2012, 14(1): 5-14.
- [6] Imprialos KP, Sarafidis PA, Karagiannis AI. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and blood pressure decrease: a valuable effect of a novel antidiabetic class? [J]. *J Hypertens*, 2015, 33(11): 2185-2197.
- [7] Karg MV, Bosch A, Kannenkeril D, et al. SGLT-2-inhibition with dapagliflozin reduces tissue sodium content; a randomised controlled trial [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2018, 17(1): 5.
- [8] Matthews VB, Elliot RH, Rudnicka C, et al. Role of the sympathetic nervous system in regulation of the sodium glucose cotransporter 2 [J]. *J Hypertens*, 2017, 35(10): 2059-2068.
- [9] Han JH, Oh TJ, Lee G, et al. The beneficial effects of empagliflozin, an SGLT2 inhibitor, on atherosclerosis in ApoE(-/-) mice fed a western diet [J]. *Diabetologia*, 2017, 60(2): 364-376.
- [10] Hayashi T, Fukui T, Nakanishi N, et al. Correction to: dapagliflozin decreases small dense low-density lipoprotein-cholesterol and increases high-density lipoprotein-2-cholesterol in patients with type 2 diabetes: comparison with sitagliptin [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2017, 16(1): 149.
- [11] Inzucchi SE, Zinman B, Wanner C, et al. SGLT-2 inhibitors and cardiovascular risk: proposed pathways and review of ongoing outcome trials [J]. *Diab Vasc Dis Res*, 2015, 12(2): 90-100.
- [12] Li T, Zhang Z, Kolwicz SC, et al. Defective branched-chain amino acid catabolism disrupts glucose metabolism and sensitizes the heart to ischemia-reperfusion injury [J]. *Cell Metab*, 2017, 25(2): 374-385.
- [13] Bertero E, Prates Roma L, Ameri P, et al. Cardiac effects of SGLT2 inhibitors: the sodium hypothesis [J]. *Cardiovasc Res*, 2018, 114(1): 12-18.
- [14] Ndrepepa G. Uric acid and cardiovascular disease [J]. *Clin Chim Acta*, 2018, 484: 150-163.
- [15] Chino Y, Samukawa Y, Sakai S, et al. SGLT2 inhibitor lowers serum uric acid through alteration of uric acid transport activity in renal tubule by increased glycosuria [J]. *Biopharm Drug Dispos*, 2014, 35(7): 391-404.
- [16] Terami N, Ogawa D, Tachibana H, et al. Long-term treatment with the sodium glucose cotransporter 2 inhibitor, dapagliflozin, ameliorates glucose homeostasis and diabetic nephropathy in db/db mice [J]. *PLoS One*, 2014, 9(6): e100777.
- [17] Bloomgarden Z. The kidney and cardiovascular outcome trials [J]. *J Diabetes*, 2018, 10(2): 88-89.
- [18] Vallon V. The mechanisms and therapeutic potential of SGLT2 inhibitors in diabetes mellitus [J]. *Annu Rev Med*, 2015, 66: 255-270.
- [19] Saleem F. Dapagliflozin; cardiovascular safety and benefits in type 2 diabetes mellitus [J]. *Cureus*, 2017, 9(10): e1751.
- [20] 高斯德, 李卫萍, 李虹伟. 钠-葡萄糖协同转运蛋白抑制剂与心力衰竭的研究进展 [J]. *心血管病学进展*, 2018, 39(5): 703-708.
- [21] Verma S, Mazer CD, Fitchett D, et al. Empagliflozin reduces cardiovascular events, mortality and renal events in participants with type 2 diabetes after coronary artery bypass graft surgery: subanalysis of the EMPA-REG OUTCOME® randomised trial [J]. *Diabetologia*, 2018, 61(8): 1712-1723.
- [22] Fox CS, Golden SH, Anderson C, et al. Update on prevention of cardiovascular disease in adults with type 2 diabetes mellitus in light of recent evidence: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association [J]. *Diabetes Care*, 2015, 38(9): 1777-1803.

收稿日期: 2019-03-21