

# 钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂与心力衰竭的临床研究进展

廖崇米<sup>1</sup> 刘剑雄<sup>1,2</sup> 蒋昭隆<sup>2</sup>

(1. 遵义医科大学研究生院, 贵州 遵义 563003; 2. 遵义医科大学附属成都市第二人民医院心血管内科, 四川 成都 610017)

**【摘要】**糖尿病是心血管事件的独立危险因素, 心血管疾病合并糖尿病时增加患者死亡风险。新型降糖药钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂被证实可显著降低糖尿病患者的心血管死亡率和心力衰竭住院率, 机制可能与降低心脏负荷、改善心脏能量代谢和改善心肌重构等相关。现阐述钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂在心力衰竭防治方面最新的研究进展, 为心力衰竭的治疗提供新思路。

**【关键词】**心力衰竭; 钠-葡萄糖协同转运蛋白 2; 抑制剂; 2 型糖尿病

**【DOI】** 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.02.004

## Sodium-glucose Cotransporter 2 Inhibitor and Heart Failure

LIAO Chongmi<sup>1</sup>, LIU Jianxiong<sup>1,2</sup>, JIANG Zhaolong<sup>2</sup>

(1. Zunyi Medical University Graduate School, Zunyi 563003, Guizhou, China; 2. Department of Cardiology, Chengdu Second People's Hospital Affiliated with Zunyi Medical University, Chengdu 610017, Sichuan, China)

**【Abstract】** Diabetes is an independent risk factor for cardiovascular events, and cardiovascular disease with diabetes increases the risk of death. The novel sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor has been shown to significantly reduce the cardiovascular mortality and hospitalization rate of heart failure in diabetic patients, and the mechanism may be related to the reduction of cardiac load, improvement of cardiac energy metabolism and myocardial remodeling. This article reviews the latest research progress of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in the prevention and treatment of heart failure, providing a new idea for the treatment of heart failure.

**【Key words】** Heart failure; Sodium-glucose cotransporter 2; Inhibitor; Type 2 diabetes mellitus

心力衰竭是心脏结构或者功能异常所导致的一种临床综合征, 主要表现为呼吸困难、疲乏和液体潴留<sup>[1]</sup>。在世界范围内, 1% ~ 2% 的成年人患有心力衰竭, 伴随着生活质量下降、高发病率、高死亡率和巨额住院费用。现有的疗法, 如血管紧张素转换酶抑制剂、 $\beta$ 受体阻滞剂、血管紧张素 II 受体阻滞剂及血管紧张素受体-脑啡肽酶抑制剂等, 尽管使用这些药物对心血管有获益, 但心力衰竭的 5 年病死率仍居高不下, 达 50% 以上。同时使用这些药物也有可能引起严重的不良反应, 包括低血压、肾功能不全和电解质异常等<sup>[2]</sup>。因此迫切需要新的治疗药物, 以期降低心力衰竭人群的病死率。

2 型糖尿病的全球发病率已在过去的 30 年里逐渐增加, 目前已成为世界性的重大公共卫生问题<sup>[3]</sup>。2 型糖尿病是心血管事件的独立危险因素, 心血管疾病合并 2 型糖尿病时增加患者死亡风险<sup>[4]</sup>。在慢性心力衰竭人群中约 25% 合并 2 型糖尿病, 其中超过 40% 的 2 型糖尿病人群因心力衰竭加重而反复住院治疗, 同时 2 型糖尿病也加剧了心力衰竭并发症发生的风险, 包括死亡<sup>[5]</sup>。

本综述的目的是阐述钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 (sodium-glucose cotransporter 2, SGLT2) 抑制剂, 在心力衰竭防治方面临床研究进展及可能的机制, 提供心力衰竭合并 2 型糖尿病患者使用 SGLT2 抑制剂的临

床证据,为临床上心力衰竭的治疗提供新思路。

## 1 SGLT2 抑制剂简介

SGLT2 抑制剂是一类新型的治疗糖尿病的药物,主要通过选择性抑制肾脏近曲小管中的 SGLT2 受体,从而减少葡萄糖重吸收,增加尿糖的排泄,以期达到控制血糖的目的<sup>[6]</sup>。目前全球共有 6 种 SGLT2 抑制剂上市。在中国,国家食品药品监督管理总局批准达格列净、恩格列净及卡格列净 3 种 SGLT2 抑制剂在中国上市<sup>[7]</sup>,这些药物已被证实能显著降低 2 型糖尿病患者的血糖水平,此类患者糖化血红蛋白降低了 1%<sup>[8]</sup>。已经公布的 3 项大型随机临床研究显示:SGLT2 抑制剂能显著降低心血管疾病合并 2 型糖尿病患者的血管死亡,改善心血管结局以及降低心力衰竭患者的住院率。

## 2 SGLT2 抑制剂在心力衰竭患者中的临床研究

评估 SGLT2 抑制剂临床效果的有效性是糖尿病心血管结局试验研究,SGLT2 抑制剂的心血管结局试验主要是在 2 型糖尿病人群进行的 EMPA-REG OUTCOME、Canvas 及 DECLARE-TIMI58 三大临床研究及其他的一些相关性研究。

EMPA-REG OUTCOME 研究<sup>[9]</sup>是首个评估 SGLT2 抑制剂恩格列净对心血管结局影响的大型临床试验。该研究是一项多中心、随机、双盲对照试验,涉及 7 020 例心血管疾病合并 2 型糖尿病患者。经过筛选,随机分为恩格列净组(10 mg 或 25 mg)和安慰剂组,研究的主要复合终点是心血管死亡、非致命性心肌梗死及非致死性脑卒中。该研究结果显示:恩格列净组较安慰剂组能显著降低主要复合终点的发生( $HR$  0.86, 95%  $CI$  0.74~0.99,  $P=0.04$ )。不管既往是否患有心力衰竭,恩格列净都可以使心力衰竭患者的住院率降低( $HR$  0.65, 95%  $CI$  0.50~0.85,  $P=0.002$ )。

2009—2017 年进行了关于 SGLT2 抑制剂卡格列净的心血管结局 Canvas 研究<sup>[10]</sup>。该研究是一项纳入 10 142 例心血管疾病合并 2 型糖尿病患者的大型临床随机对照试验,其主要的复合终点和 EMPA-REG OUTCOME 研究一致。研究结果显示:与安慰剂相比,卡格列净能显著降低主要复合终点的发生风险( $HR$  0.86, 95%  $CI$  0.75~0.97,  $P=0.02$ ),心血管获益明显。同时,心力衰竭患者住院率较安慰剂降低 35% ( $HR$  0.67, 95%  $CI$  0.52~0.87),明显改善心力衰竭患者的预后,提高生活质量。

2018 年公布 DECLARE-TIMI 58 研究<sup>[11-12]</sup>,是一

项唯一纳入中国人的关于 SGLT2 抑制剂达格列净的心血管结局的随机对照临床试验。该试验是目前为止最大的 SGLT2 抑制剂心血管结局试验,该研究结果显示:与安慰剂相比,达格列净能显著降低心力衰竭患者住院率或心血管死亡率(4.9% vs 5.8%;  $HR$  0.83, 95%  $CI$  0.73~0.95,  $P=0.005$ )。2019 年 3 月最新公布的 DECLARE 研究,该研究是 DECLARE-TIMI 58 研究的亚临床试验。DECLARE 研究心力衰竭患者分析结果显示:对于射血分数降低性心力衰竭,达格列净显著降低 45% 的心血管死亡( $HR$  0.55, 95%  $CI$  0.34~0.90)。无论是否合并射血分数降低性心力衰竭,达格列净均显著降低心力衰竭患者再入院风险。

除了 EMPA-REG OUTCOME、Canvas 及 DECLARE-TIMI 58 三大临床研究外,亦有其他研究支持 SGLT2 抑制剂与心力衰竭的获益关系。CVD-REAL 和 CVD-REAL 2 试验分别研究了超过 30 万的 2 型糖尿病患者和超过 40 万的 2 型糖尿病患者,比较了新开始使用 SGLT2 抑制剂与新开始使用其他降糖药的 2 型糖尿病的心力衰竭患者的心血管结局。CVD-REAL 1 和 CVD-REAL 2 研究结果显示,与使用其他降糖药物相比,使用 SGLT2 抑制剂患者心力衰竭住院相对风险分别降低了 39% 和 36%<sup>[13-14]</sup>。另外,美国国防部的军事卫生系统的一项关于 SGLT2 抑制剂与心力衰竭的研究亦得出了相似的结论,该研究对 25 258 例糖尿病合并心力衰竭的患者进行了平均 1.6 年的随访。研究结果显示,与安慰剂相比,使用 SGLT2 抑制剂能显著降低全因死亡率和心力衰竭的住院风险[1.73 vs 3.01 事件/100 (人·年);  $HR$  0.57, 95%  $CI$  0.50~0.65]<sup>[15]</sup>。

2019 年欧洲 ESC 心力衰竭指南于 2019 年 5 月底公布。在该指南中,关于 SGLT2 抑制剂专家指出,在 2 型糖尿病及具有明确心血管疾病高风险患者中,应该考虑使用卡格列净和达格列净以预防和延缓心力衰竭发生和减少心力衰竭的住院率<sup>[16]</sup>。

SGLT2 抑制剂的未来研究其中包括 DAPA-HF,该研究将评估使用达格列净 10 mg 与安慰剂相比,对伴或者不伴糖尿病的心力衰竭患者的发病率和死亡率的影响<sup>[17]</sup>。另外一项 VERTIS 研究将评估埃格列净对 2 型糖尿病患者心血管不良结局的一级预防作用,包括心力衰竭的住院率和预后<sup>[18]</sup>。在未来,SGLT2 抑制剂不仅可能用于心力衰竭患者的治疗,而且可能用于一级预防,此类药物很可能成为心脏病学专家治疗

和预防心力衰竭的一把利剑。

### 3 SGLT2 抑制剂心血管获益的潜在作用机制

随着人们对生理和病理心脏的代谢、底物利用和生物能量学知识的不断积累,对逆转或减轻心肌功能障碍的药物期望值也越来越大。在这些新药中,SGLT2 抑制剂基于最新临床试验,证实具有显著心血管获益的结果引发广泛关注。但鉴于人类心脏不表达 SGLT2 受体,SGLT2 抑制剂心血管获益的确切机理是怎样的呢?目前,解释 SGLT2 抑制剂的心血管获益结局的机制仍在研究中。为了解决这个困惑,专家们已经提出各种可能的机制。

#### 3.1 减少容量,降低前后负荷

血浆容量负荷增加是心力衰竭发生或加重的表现<sup>[19]</sup>。2 型糖尿病患者长期肾脏损害,从而导致肾脏纤维化、体液潴留及血浆容量增加,从而使心力衰竭人群心脏负担加重<sup>[20]</sup>。SGLT2 抑制剂在肾脏近端肾小管抑制葡萄糖的重吸收,同时也抑制钠离子的重吸收,使更多的钠离子和葡萄糖转运至致密斑,通过“管球反馈”增加尿钠排出,减少水钠潴留,进而减少血容量<sup>[21-22]</sup>。另外,SGLT2 抑制剂通过管球反馈,使入球小动脉收缩,抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统的激活,使血浆容量持续下降<sup>[23]</sup>。SGLT2 抑制剂通过上述机制,减少了血浆容量,从而减轻了心脏负荷。

#### 3.2 改善心肌能量代谢

生理条件下,心脏的能量供应来自脂肪酸、葡萄糖和乳酸的氧化<sup>[19]</sup>。2 型糖尿病患者的能量供应发生改变,其中脂肪酸的摄取和氧化增加,而葡萄糖的氧化减少。过量的脂肪酸摄取会超过心肌细胞线粒体的氧化能力,并在心脏出现异位脂质沉积时诱发对心脏的脂毒性<sup>[24]</sup>。SGLT2 抑制剂通过增加尿糖的排出、减少葡萄糖的重吸收、降低血糖浓度、降低细胞内葡萄糖及葡萄糖的氧化,最终导致酮体的产生增加,降低心肌细胞对脂肪酸的摄取和氧化,从而减少脂肪酸的心肌损害<sup>[25-26]</sup>。同时,有实验研究表明,酮体的低水平可增加心肌收缩效能,减少氧耗和氧化应激,从而改善心力衰竭患者的心功能<sup>[27]</sup>。

#### 3.3 改善心肌重构

2 型糖尿病患者微血管病变及心肌代谢紊乱,可引起心肌广泛损害,导致心肌纤维化的发生<sup>[28]</sup>。心肌纤维化是引起心肌重构的重要原因,是心力衰竭发展的常见终末途径之一。有动物实验表明,SGLT2 抑制剂可以通过增加 M2 巨噬细胞的活化和抑制肌成纤维

细胞的分化来抑制胶原纤维合成,从而表现出显著的抗纤维化作用,改善心肌重构<sup>[29]</sup>。另外,有研究表明,心肌重构与钠-氢交换体 1 活性上调有关。在心脏负荷增加及轻度乳酸酸中毒时,心肌无氧酵解增加,钠-氢交换体 1 活性上调,激活  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  离子泵,使细胞内钙浓度升高,通过钙离子调节神经磷酸酶信号传导而引发心肌肥大和心肌纤维化,最终导致心脏损伤和心肌细胞死亡<sup>[30-32]</sup>。然而,SGLT2 抑制剂可直接抑制钠-氢交换体 1 活性,以减少心肌坏死和纤维化为首要目标来改善心肌重构和心脏功能<sup>[31,33]</sup>。

### 4 结语

对于 SGLT2 抑制剂,目前进行了三项强有力的心血管结局试验以及其他的一些相关性研究,其结果都显示心血管风险和死亡的一致性获益。此类药物在心力衰竭合并 2 型糖尿病患者中,能显著降低该患者的住院率和死亡风险。SGLT2 抑制剂是否能改善非 2 型糖尿病患者的血管风险和心力衰竭住院率的临床研究正在进行,研究结果值得期待。值得注意的是,目前该类药物在国内应用人群相对较少,临床上对于其具体作用机制、耐受性、不良反应及预后等方面尚需进一步研究和探索。

### 参考文献

- [1] Tanai E, Frantz S. Pathophysiology of heart failure[J]. *Compr Physiol*, 2015, 6(1): 187-214.
- [2] Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC[J]. *Eur J Heart Fail*, 2016, 18(8): 891-975.
- [3] Unnikrishnan R, Pradeepa R, Joshi SR, et al. Type 2 diabetes: demystifying the global epidemic[J]. *Diabetes*, 2017, 66(6):1432-1442.
- [4] Garcia-Ropero A, Badimon JJ, Santos-Gallego CG. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of SGLT2 inhibitors for type 2 diabetes mellitus: the latest developments[J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2018, 14(12):1287-1302.
- [5] Thomas MC. Type 2 diabetes and heart failure: challenges and solutions[J]. *Curr Cardiol Rev*, 2016, 12(3):249-255.
- [6] Pandey J, Tamrakar AK. SGLT2 inhibitors for the treatment of diabetes: a patent review (2013-2018)[J]. *Expert Opin Ther Pat*, 2019, 29(5):369-384.
- [7] 王建平,朱巧林. 钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂与糖尿病心血管并发症研究进展[J]. *中南医学科学杂志*, 2018, 46(6):561-566.
- [8] Storgaard H, Gluud LL, Bennett C, et al. Benefits and harms of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2016, 11(11): e0166125.
- [9] 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.
- [10] 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.
- [11] 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.
- [12] Kato ET, Silverman MG, Mosenzon O, et al. Effect of dapagliflozin on heart failure and mortality in type 2 diabetes mellitus[J]. *Circulation*, 2019, 139(22):2528-2536.
- [13] Kosiborod M, Cavender MA, Fu AZ, et al. Lower risk of heart failure and death in patients initiated on sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs: the CVD-REAL study (comparative effectiveness of cardiovascular outcomes in new users of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors)[J]. *Circulation*, 2017, 136(3): 249-259.
- [14] Kosiborod M, Lam CSP, Kohsaka S, et al. Cardiovascular events associated with SGLT-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs: the CVD-REAL 2 study[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71(23): 2628-2639.
- [15] Udell JA, Yuan Z, Rush T, et al. Cardiovascular outcomes and risks after initiation of a sodium glucose cotransporter 2 inhibitor: results from the EASEL population-based cohort study (evidence for cardiovascular outcomes with sodium glucose cotransporter 2 inhibitors in the real world)[J]. *Circulation*, 2018, 137(14): 1450-1459.
- [16] Seferovic PM, Ponikowski P, Anker SD, et al. Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of The Heart Failure Association of the European Society of Cardiology[J]. *Eur J Heart Fail*, 2019, 21(10):1169-1186.
- [17] McMurray JJV, Demets DL, Inzucchi SE, et al. A trial to evaluate the effect of the sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor dapagliflozin on morbidity and mortality in patients with heart failure and reduced left ventricular ejection fraction (DAPA-HF)[J]. *Eur J Heart Fail*, 2019, 21(5): 665-675.
- [18] Pintat S, Fenici P, Hammar N, et al. Eligibility of patients with type 2 diabetes for sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor cardiovascular outcomes trials: a global perspective from the DISCOVER study[J]. *BMJ Open Diabetes Res Care*, 2019, 7(1): e000627.
- [19] Polak-Iwaniuk A, Harasim-Symbor E, Golaszewska K, et al. How hypertension affects heart metabolism[J]. *Front Physiol*, 2019, 10: 435.
- [20] Ritterhoff J, Tian R. Metabolism in cardiomyopathy: every substrate matters[J]. *Cardiovasc Res*, 2017, 113(4): 411-421.
- [21] van Bommel EJ, Muskiet MH, Tonneijck L, et al. SGLT2 inhibition in the diabetic kidney – from mechanisms to clinical outcome[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2017, 12(4): 700-710.
- [22] Singh AK, Unnikrishnan AG, Zargar AH, et al. Evidence-based consensus on positioning of SGLT2i in type 2 diabetes mellitus in Indians[J]. *Diabetes Ther*, 2019, 10(2): 393-428.
- [23] Reed JW. Impact of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on blood pressure[J]. *Vasc Health Risk Manag*, 2016, 12: 393-405.
- [24] Jia G, Whaley-Connell A, Sowers JR. Diabetic cardiomyopathy: a hyperglycemia- and insulin-resistance-induced heart disease[J]. *Diabetologia*, 2018, 61(1): 21-28.
- [25] Lehrke M. SGLT2 inhibition: changing what fuels the heart[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73(15): 1945-1947.
- [26] Mudaliar S, Alloju S, Henry RR. Can a shift in fuel energetics explain the beneficial cardiorenal outcomes in the EMPA-REG OUTCOME study? A unifying hypothesis[J]. *Diabetes Care*, 2016, 39(7): 1115-1122.
- [27] 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). pii: e005066.
- [28] Holscher ME, Bode C, Bugger H. Diabetic cardiomyopathy: does the type of diabetes matter? [J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(12). pii: E2136.
- [29] Lee TM, Chang NC, 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.
- [30] Uthman L, Baartscheer A, Bleijlevens B, et al. Class effects of SGLT2 inhibitors in mouse cardiomyocytes and hearts: inhibition of Na(+) /H(+) exchanger, lowering of cytosolic Na(+) and vasodilation[J]. *Diabetologia*, 2018, 61(3): 722-726.
- [31] 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.
- [32] Lee TI, Chen YC, Lin YK, et al. Empagliflozin attenuates myocardial sodium and calcium dysregulation and reverses cardiac remodeling in streptozotocin-induced diabetic rats[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(7). pii: E1680.
- [33] Packer M. Activation and inhibition of sodium-hydrogen exchanger is a mechanism that links the pathophysiology and treatment of diabetes mellitus with that of heart failure[J]. *Circulation*, 2017, 136(16): 1548-1559.

收稿日期:2019-05-18