

卡格列净对 2 型糖尿病患者心血管保护作用的研究进展

王菲¹ 卢新政²

(1. 南京医科大学第一临床医学院 南京医科大学附属逸夫医院心内科, 江苏 南京 210000; 2. 南京医科大学第一附属医院心内科, 江苏 南京 210000)

【摘要】 心血管并发症是 2 型糖尿病(T2DM)患者的主要并发症,也是其首要的死亡原因。因此在 T2DM 的治疗中,除了控制血糖外,预防患者的心血管并发症也尤为重要。大量临床和基础研究结果证实,钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂在降低血糖的同时,可减少心血管危险因素和心血管事件的发生。其中,卡格列净作为首个获得美国 FDA 批准的钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂类药物,其对 T2DM 患者的心血管保护作用已被研究证实。现主要针对卡格列净对 T2DM 患者心血管保护作用 and 可能的作用机制做一简要综述。

【关键词】 2 型糖尿病;钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂;卡格列净;心血管并发症

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.03.004

Cardiovascular Protection of Canagliflozin in Type 2 Diabetes Patients

WANG Fei¹, LU Xinzhen²

(1. *The First Clinical Medical College of Nanjing Medical University, Department of Cardiology, Sir Run Run Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing 210000, Jiangsu, China*; 2. *Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210000, Jiangsu, China*)

【Abstract】 Cardiovascular complications are a major complication of patients with type 2 diabetes (T2DM) and are the leading cause of death. In the treatment of T2DM, in addition to controlling blood glucose, it is especially important to prevent cardiovascular complications in patients. A large number of clinical and basic studies have confirmed that sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT-2 inhibitors) can reduce cardiovascular risk and reduce cardiovascular events while reducing blood glucose. As the first FDA-approved SGLT-2 inhibitor, canagliflozin has been confirmed that it can protect the cardiovascular system in patients with T2DM. This article is mainly aimed at a brief review of the cardiovascular protection and possible mechanisms of canagliflozin in patients with T2DM.

【Key words】 Type 2 diabetes; Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors; Canagliflozin; Cardiovascular complication

众所周知,糖尿病是危及全人类健康的一种慢性疾病。据 2017 年国际糖尿病联盟(IDF)发布的第八版全球糖尿病地图显示,全球约有 4.25 亿糖尿病患者(20~79 岁),预计到 2045 年,此数值将会增加到 6.29 亿,而在 18~99 岁的人群中则约有 6.93 亿人患有糖尿病。其中中国 2017 年成年糖尿病(20~79 岁)患病人数为 1.144 亿,居全球第一位,这其中约 90% 以上为 2 型糖尿病患者(type 2 diabetes, T2DM)。已有大量研究表明,此类患者并发心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)的概率要比非糖尿病患者高 2~3 倍^[1]。已知 CVD 是糖尿病患者死亡和残疾的主要原因,其主要包括冠状动脉疾病、心力衰竭(心衰)和心肌病变等,与其相关的危险因素为高血糖、肥胖、高尿酸血症、高血压和血管内皮功能紊乱等^[2]。

据统计,每年用于治疗 CVD 的医疗费用在糖尿病医疗支出中所占比例最大,约占 25%,因此,如能在对 T2DM 患者进行降糖的同时,减少心血管并发症的发生,则能使死亡率和用于 CVD 治疗的医疗支出比例均有所下降。研究显示,某些药物如罗格列酮虽可显著降低 T2DM 患者的血糖水平,但有增加患者心衰和心肌梗死等心血管并发症的风险^[1,3]。因此,2008 年美国食品药品监督管理局(FDA)要求所有新上市的糖尿病治疗药物均应接受并进行针对心血管结局的评估研究,以确保药物的心血管安全性^[4]。

钠-葡萄糖协同转运蛋白 2(sodium-glucose cotransporter 2, SGLT-2)抑制剂是一类新型降糖药,已被临床证实可在降低血糖的同时,降低心血管危险因素^[5]。2013 年,卡格列净成为获美国 FDA 首批的

SGLT-2 抑制剂,并推广应用于临床。目前,已成为全美最广泛使用的口服 SGLT-2 抑制剂^[6]。2018 年 10 月,美国 FDA 进一步公布了卡格列净主要心血管不良事件(major adverse cardiovascular events, MACE)的临床获益——即其可降低 T2DM 伴心血管疾病患者的 MACE,包括:降低心血管死亡、非致死性卒中和非致死性心肌梗死的发生。这使得卡格列净成为目前获批的唯一一种具有降低心肌梗死、卒中或心血管死亡率的口服降糖药^[7]。再此,现针对卡格列净对 T2DM 患者心血管保护作用及可能的作用机制做一简要综述。

1 卡格列净的药物代谢及作用机制

卡格列净可作用于两种类型的 SGLT 受体:SGLT-1 受体和 SGLT-2 受体。其中,SGLT-1 受体主要表达于近端肾小管和小肠上皮细胞,但其同时也可表达于心肌细胞中,因此有研究认为这可能与卡格列净治疗过程中潜在的心血管获益存在一定的相关性。另一方面,SGLT-2 受体主要在近端肾小管上皮细胞中表达,负责肾小管中约 90% 的葡萄糖重吸收,通过与 SGLT-2 受体结合,卡格列净可抑制葡萄糖在肾小管的重吸收,增加葡萄糖排泄,从而降低血糖水平。另外,在药物代谢动力学方面,卡格列净口服后可迅速吸收,生物利用度为 65%,其组织分布广泛,与血浆蛋白(主要是白蛋白)结合率为 99%,通常在给药后 1~2 h 内达到血浆浓度峰值,4~5 d 达到稳态浓度^[8-10]。

2 卡格列净对 T2DM 患者 CVD 危险因素的影响和相关机制

目前证实除有效降糖作用外,卡格列净还可减轻体重,降低血压,减少尿蛋白等与 CVD 相关的危险因素,从而减少心血管并发症的发生。

2.1 对体重的影响

肥胖和久坐不动的生活方式会在加快 T2DM 进展的同时增加 CVD 的风险。因此,T2DM 管理的第一步往往是减轻体重,它可改善胰岛素抵抗,进一步有效控制血糖和降低并发症的发生风险。多个 3 期临床研究发现,与安慰剂组相比,服用卡格列净 100 mg 和 300 mg 均可使 T2DM 患者体重明显减轻。CANTATA-M 研究发现在服用卡格列净第 6 周时,患者体重迅速减轻,继续用药至 26 周后,其体重仍有逐渐下降趋势,并且在饮食和运动均未充分控制的 T2DM 受试者中,卡格列净与安慰剂相比仍具有良好的效果^[7,11]。其相关机制考虑与卡格列净可使尿葡萄糖排泄增加导致轻度渗透性利尿和热量丢失有关。因此,相比许多传统的降糖治疗会导致体重增加,卡格列净所具有的减轻体重的效果在临床上备受期待^[12-13]。

2.2 对血压的影响

Framingham 研究的相关数据显示,与血压正常的

T2DM 患者相比,T2DM 合并有高血压的患者全因死亡率和心血管并发症的发生率均显著增高。因此,有效地控制血压可预防 T2DM 患者发生心血管并发症^[13]。

现阶段关于 SGLT-2 抑制剂对 T2DM 患者的降压机制尚未明确。已知的可能机制包括:(1)渗透性利尿:渗透性利尿和葡萄糖排泄的增加可导致血容量减少,从而引起血压降低;(2)肾素-血管紧张素系统的变化反馈;(3)肾单位重构以及动脉僵硬度降低^[14]。

Pfeifer 等^[12]的研究表明,服用卡格列净至第 26 周时,相比安慰剂组,100 mg 和 300 mg 剂量组患者的收缩压(systolic blood pressure, SBP)降低 $[-4.3 \text{ mm Hg}$ 和 -5.0 mm Hg vs -0.3 mm Hg ($1 \text{ mm Hg} = 0.133 \text{ kPa}$)],舒张压(diastolic blood pressure, DBP)降低 $(-2.5 \text{ mm Hg}$ 和 -2.4 mm Hg vs $-0.6 \text{ mm Hg})$ 以及脉压差降低 $(-1.8 \text{ mm Hg}$ 和 -2.6 mm Hg vs $-0.2 \text{ mm Hg})$,均具有统计学意义。同时,一项有关卡格列净对动态血压影响的研究结果表明,连续使用卡格列净 100 mg 和 300 mg 6 周后,对比安慰剂组,卡格列净可降低平均 24 小时 SBP $(-4.5 \text{ mm Hg}$ 和 -6.2 mm Hg vs $-1.2 \text{ mm Hg})$ 和 DBP $(-2.2 \text{ mm Hg}$ 和 -3.2 mm Hg vs $-0.3 \text{ mm Hg})$,但其中卡格列净 100 mg 剂量组与安慰剂组相比,平均 24 小时 SBP 和 DBP 的降低并无统计学意义^[14]。当然,针对卡格列净的动态血压监测的研究仍相对较少,尚需加大样本量以进一步证实其有效性。此外,卡格列净在受试者人群中通常耐受良好。研究表明受试者同时使用抗高血压药物并未显著影响卡格列净的降血压作用^[15]。

2.3 对肾功能的影响

肾功能下降是 T2DM 的常见并发症,且与 CVD 风险增加密切相关。现阶段肾功能的评估主要通过测量肾小球滤过率估算值(eGFR)、血尿素氮和尿蛋白等指标,这些指标的变化会直接影响肾病和心血管并发症的发生风险^[7]。其中,卡格列净的心血管评估研究(CANVAS)和 CANVAS-肾脏(CANVAS-R)研究均已证实卡格列净可减少 T2DM 患者白蛋白尿的发生并减轻尿蛋白的程度^[16]。同时,亦有研究证实,改善肾功能可减少 CVD 的发生,如卡格列净的肾脏结局研究试验(CREDENCE),该试验是在 T2DM 合并慢性肾脏病患者中进行的以肾脏终点事件作为主要终点的大型多中心临床研究。试验主要基于 $\text{eGFR} \geq 30 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 的 T2DM 患者,研究发现与安慰剂相比,卡格列净对主要终点事件,包括肾脏复合终点(终末期肾病、血清肌酐倍增、肾脏或心血管疾病死亡的复合终点)的风险降低率为 30%,其中降低终末期肾病风险为 32%;而对次要终点事件,其降低肾脏

复合终点风险为 34%,降低透析、肾脏移植或肾脏疾病死亡风险为 28%。此外,中期结果还证实,卡格列净可降低尿蛋白肌酐比 31%,延缓 eGFR 下降每年为 $2.74 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)^{[17]}$ 。其潜在机制可能与 SGLT-2 抑制剂卡格列净可直接抑制肾小管钠-葡萄糖共转运体,通过管球反馈,使入球小动脉收缩,口径缩小,从而使肾血流量和肾小球滤过率恢复至原来水平相关。同时,卡格列净亦可通过改善肾小管间质缺氧,增加血细胞比容等机制起到肾脏保护作用^[18]。

3 卡格列净对心血管并发症的影响和相关机制

在有关卡格列净对心血管并发症影响的多项大型临床试验研究中,其结果均证实卡格列净对不同心血管疾病存在获益。其中,卡格列净心血管评估研究 CANVAS 项目共纳入 10 142 例 T2DM 合并心血管高危因素的患者,包括进行心血管一级预防的受试者 (35%) 和二级预防的受试者 (65%),在平均随访 188.2 周后,该研究结果显示,卡格列净可显著降低 MACE (心血管死亡、非致死性卒中和非致死性心肌梗死) 风险为 14%,还可显著降低心血管死亡或心衰住院风险为 22%,具有明确的心血管获益。但该研究尚缺乏数据表明卡格列净的心血管获益效果是否因剂量不同而产生差异。值得注意的是,此研究指出卡格列净对合并心衰患者的获益更大^[19]。因此,随后 Figtree 等^[20]对研究记录中射血分数保留或降低的医疗数据进行了二次回顾性分析,发现卡格列净在各个亚组中均可降低致死性或需住院的心衰事件风险,在射血分数降低性心衰 (heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF) 或射血分数未知的心衰 (heart failure with unknown ejection fraction, HFuEF) 组中降低风险为 29% ($HR 0.71, 95\% CI 0.52 \sim 0.9$),在射血分数保留性心衰 (heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF) 或 HFuEF 组降低风险为 36% ($HR 0.64, 95\% CI 0.48 \sim 0.86$)。因此 Figtree 等^[20]指出,卡格列净不仅可降低高心血管风险的 T2DM 患者心衰事件发生风险,且在 HFrEF 和 HFpEF 中均具有显著获益。这对于目前 T2DM 合并 HFpEF 的患者尚无有效干预手段的治疗现状是一突破性进展。与此同时,近日全球首个在 HFrEF 患者中应用 SGLT-2 抑制剂观察其对心衰风险影响的 III 期临床试验 DAPA-HF 研究结果初步证实,与安慰剂相比,伴或不伴 T2DM 的患者使用 SGLT-2 抑制剂达格列净均可显著降低心血管死亡或心衰恶化的风险。但目前关于卡格列净对非糖尿病患者的疗效仍需进一步的试验评估。此外,日本的一项前瞻性研究结果表明,卡格列净可改善 T2DM 患者的左心室舒张功能,但因患者样本量较少,尚无法证实左室舒张功能的改善是仅归因于卡格列净^[21]。

另一方面,CREDESCENCE 试验也证实卡格列净具有显著的心血管保护作用。其结果显示:在 T2DM 合并慢性肾脏病的患者中,卡格列净可分别使其 MACE 风险降低 20%,心血管死亡风险降低 31%,心衰住院风险降低 39%^[17]。

虽然目前尚无临床证据表明卡格列净可减少急性冠脉综合征类心血管事件的发生,但 Lim 等^[22]通过动物实验发现,卡格列净可使糖尿病大鼠模型的心肌梗死面积显著减少,首次提出并证实卡格列净对心脏缺血再灌注损伤的保护作用,且这种保护作用在非糖尿病大鼠组中也同样存在。因此可推测,无论是否合并糖尿病,SGLT-2 抑制剂都可作为新型心脏保护药物,应用于高心血管风险的患者。

关于卡格列净对上述的各种心血管并发症的影响机制,有研究表明卡格列净可能通过降低血压、延缓动脉硬化和改善容量负荷,进而减少心血管并发症的发生^[16]。同时,卡格列净在心脏代谢方面,以及提高心脏功能方面的效果,亦可能使心血管并发症的发生率进一步降低^[19]。此外,一项小规模的探索性研究表明,SGLT-2 抑制剂可通过改善氧化应激和内皮功能进而影响心血管并发症的发生^[23]。虽有相关研究已证实上述机制,但目前对卡格列净在心血管方面的作用机制尚知之甚少,仍有待进一步研究。

4 卡格列净的药物安全性

现已发表的有关卡格列净的研究均探讨了该药与心血管特异性终点事件相关的安全性和耐受性,并证实其具有良好的安全性和耐受性。但由于 SGLT-2 抑制剂具有促进葡萄糖从尿液排出的作用,与安慰剂相比,尿路感染、生殖器真菌感染、低血糖和与渗透性利尿有关的事件发生率有所升高。但与卡格列净相关的血管内容量减少的不良事件发生率,包括位置性眩晕和直立性低血压,与安慰剂组相比无明显差异性^[7,10]。

此外,卡格列净相对于非 SGLT-2 抑制剂类降糖药物,是否会增加 T2DM 患者自身骨折和截肢的风险尚存在争议。有研究表明,糖尿病患者其自身骨折和下肢截肢的风险增加,而卡格列净可能进一步增加这种风险。CANVAS 计划的相关结果显示卡格列净 100 mg 和 300 mg 与安慰剂组相比,下肢截肢率更高。但美国的两项队列研究结果表明,卡格列净与非 SGLT-2 抑制剂相比,并未增加糖尿病患者的骨折和下肢截肢的风险。CREDESCENCE 试验也表明卡格列净安全性良好,与安慰剂组相比,亦不增加下肢截肢 ($HR 1.11, 95\% CI 0.79 \sim 1.56$) 或骨折 ($HR 0.98, 95\% CI 0.70 \sim 1.37$) 的发生风险^[17,24-25]。

同时,一项 meta 分析表明 T2DM 患者通常可耐受

长期接受卡格列净单药治疗或与其他降糖药物联合使用。当卡格列净同时联合其他降糖药物治疗时,可显著降低空腹血糖和糖化血红蛋白水平。另外,虽然卡格列净通常具有良好的耐受性,但与胰岛素或磺脲类药物联合使用时患者发生低血糖的风险会有所增加^[26]。现阶段,各国指南均支持二甲双胍单药治疗是 T2DM 治疗的一线治疗方案,当卡格列净与二甲双胍联用时,可进一步有效控制血糖,且安全性和耐受性良好。目前两者的复合制剂已通过美国 FDA 批准使用^[27]。

5 总结及展望

卡格列净作为 SGLT-2 抑制剂,是一类新型降糖药物,适用于 T2DM 患者,它不仅可强化降糖作用,且具有良好的心血管系统保护作用,已被批准用于伴 CVD 风险的 T2DM 患者。但值得指出的是,目前 SGLT-2 抑制剂对心血管的保护机制尚未完全明确,卡格列净与其他 SGLT-2 抑制剂是否存在异质性,是否可用于 $eGFR < 30 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 的糖尿病患者,以及与其他非 SGLT-2 抑制剂降糖药的协同作用都需进一步研究。

综上所述,卡格列净切实的心血管获益结果,使其广泛应用于临床,为糖尿病患者的治疗带来了新希望。

参考文献

- [1] International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas [EB/OL]. <http://www.diabetesatlas.org/resources/2017-atlas.html>. 2017.
- [2] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)[J]. 中国糖尿病杂志, 2018, 10(1): 4-67.
- [3] Lago RM, Singh PP, Nesto RW. Congestive heart failure and cardiovascular death in patients with prediabetes and type 2 diabetes given thiazolidinediones; a meta-analysis of randomised clinical trials [J]. *Lancet*, 2007, 370 (9593): 1129-1136.
- [4] US Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. Guidance for Industry. Diabetes Mellitus-Evaluating Cardiovascular Risk in New Antidiabetic Therapies to Treat Type 2 Diabetes [EB/OL]. 2008. Available at www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm071627.pdf (accessed October 8, 2018).
- [5] Usman MS, Siddiqi TJ, Memon MM, et al. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors and cardiovascular outcomes; a systematic review and meta-analysis [J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2018, 25(5): 495-502.
- [6] Madan Paramasivan A, Purushothaman A, Desouza C. Implications of the CANVAS Study in reducing cardiovascular outcomes [J]. *Curr Diab Rep*, 2018, 18(12): 142.
- [7] Skelley JW, Carter BS, Roberts MZ. Clinical potential of canagliflozin in cardiovascular risk reduction in patients with type 2 diabetes [J]. *Vasc Health Risk Manag*, 2018, 14: 419-428.
- [8] 纪立农, 郭立新, 郭晓慧, 等. 钠-葡萄糖共转运蛋白 2 (SGLT-2) 抑制剂临床合理应用中国专家建议 [J]. 中国糖尿病杂志, 2016, 10(12): 865-870.
- [9] Carbone S, Dixon DL. The CANVAS Program: implications of canagliflozin on reducing cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2019, 18(1): 64.
- [10] Jakher H, Chang TL, Tan M, et al. Canagliflozin review-safety and efficacy profile in patients with T2DM [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2019, 12: 209-215.
- [11] Stenlöf K, Cefalu WT, Kim KA, et al. Efficacy and safety of canagliflozin monotherapy in subjects with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2013, 15(4): 372-382.
- [12] Pfeifer M, Townsend RR, Davies MJ, et al. Effects of canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, on blood pressure and markers of arterial stiffness in patients with type 2 diabetes mellitus; a post hoc analysis [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2017, 16(1): 29.
- [13] Chen G, McAlister FA, Walker RL, et al. Cardiovascular outcomes in Framingham participants with diabetes; the importance of blood pressure [J]. *Hypertension*, 2011, 57(5): 891-897.
- [14] Townsend RR, Machin I, Ren J, et al. Reductions in mean 24-hour ambulatory blood pressure after 6-week treatment with canagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension [J]. *J Clin Hypertens*, 2016, 18(1): 43-52.
- [15] Weir MR, Januszewicz A, Gilbert RE, et al. Effect of canagliflozin on blood pressure and adverse events related to osmotic diuresis and reduced intravascular volume in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2014, 16(12): 875-882.
- [16] 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.
- [17] 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.
- [18] Sano M, Takei M, Shiraishi Y, et al. Increased hematocrit during sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor therapy indicates recovery of tubulointerstitial function in diabetic kidneys [J]. *J Clin Med Res*, 2016, 8(12): 844-847.
- [19] Rådholm K, Figtree G, Perkovic V, et al. Canagliflozin and heart failure in type 2 diabetes mellitus [J]. *Circulation*, 2018, 138(5): 458-468.
- [20] Figtree GA, Rådholm K, Barrett TD, et al. Effects of canagliflozin on heart failure outcomes associated with preserved and reduced ejection fraction in type 2 diabetes mellitus [J]. *Circulation*, 2019, 139(22): 2591-2593.
- [21] Matsutani D, Sakamoto M, Kayama Y, et al. Effect of canagliflozin on left ventricular diastolic function in patients with type 2 diabetes [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2018, 17(1): 73.
- [22] Lim VG, Bell RM, Arjun S, et al. SGLT2 inhibitor, canagliflozin, attenuates myocardial infarction in the diabetic and nondiabetic heart [J]. *JACC Basic Transl Sci*, 2019, 4(1): 15-26.
- [23] Sezai A, Sekino H, Unosawa S, et al. Canagliflozin for Japanese patients with chronic heart failure and type II diabetes [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2019, 18(1): 76.
- [24] Fralick M, Kim SC, Schneeweiss S, et al. Fracture risk after initiation of use of canagliflozin; a cohort study [J]. *Ann Intern Med*, 2019, 170(3): 155-163.
- [25] Yuan Z, DeFalso FJ, Ryan PB, et al. Risk of lower extremity amputations in people with type 2 diabetes mellitus treated with sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in the USA; a retrospective cohort study [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2018, 20(3): 582-589.
- [26] Qiu R, Balis D, Xie J, et al. Longer-term safety and tolerability of canagliflozin in patients with type 2 diabetes; a pooled analysis [J]. *Curr Med Res Opin*, 2017, 33(3): 553-562.
- [27] Fleming JW, Fleming LW, Davis CS. Fixed-dose combinations in type 2 diabetes—role of the canagliflozin metformin combination [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2015, 8: 287-294.

收稿日期: 2019-10-10