

钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂使心力衰竭获益的作用机制

和丽丽¹ 左庆娟¹ 张国瑞² 郭艺芳¹

(1. 河北省人民医院老年心血管内科, 河北 石家庄 050051; 2. 石家庄市第三医院心血管内科, 河北 石家庄 050011)

【摘要】钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂是一类新型降糖药物, 在心血管及肾脏保护方面展现出了巨大的优势。达格列净与心力衰竭不良结局的预防研究显示, 无论是否合并糖尿病, 钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂均可减少射血分数降低性心力衰竭患者的心血管死亡率、因心力衰竭再住院率和心力衰竭急诊率。但钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂使心力衰竭患者获益确切机制不明, 现总结钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂对心力衰竭患者的影响以及探讨其可能的作用机制。

【关键词】钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂; 心力衰竭; 作用机制

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.09.017

Mechanism of Benefit of Sodium-glucose Co-transporter 2 Inhibitors in Heart Failure

HE Lili¹, ZUO Qingjuan¹, ZHANG Guorui², GUO Yifang¹

(1. Geriatric Cardiology Department, Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050051, Hebei, China; 2. Cardiology Department, The Third Hospital of Shijiazhuang, Shijiazhuang 050011, Hebei, China)

【Abstract】 Sodium-glucose co-transporter 2(SGLT-2) inhibitors are a new class of antidiabetic drugs, which have shown great advantages in cardiovascular and renal protection. The Dapagliflozin and Heart Failure Prevention Outcome Study (DAPA-HF) trial demonstrated the benefits of dapagliflozin to reduce cardiovascular mortality, rehospitalization and emergency for heart failure in patients with established heart failure with reduced ejection fraction. In DAPA-HF, the benefits of dapagliflozin on heart failure were seen to a similar extent in both patients with or without diabetes. However, the exact mechanism by which SGLT-2 inhibitors benefit patients with heart failure is unknown. This article summarizes the effects of SGLT-2 inhibitors on patients with heart failure and explores its possible mechanisms.

【Key words】 Sodium-glucose co-transporter 2; Heart failure; Mechanism

达格列净与心力衰竭(心衰)不良结局的预防研究(DAPA-HF)显示, 钠-葡萄糖协同转运蛋白2(sodium-glucose co-transporter 2, SGLT-2)抑制剂使心衰患者获益与降低血糖及减轻高血糖引起的心脏毒性无关, 而现有机制假设如减轻体重、利尿、降低血压、减低血尿酸水平和增加血细胞比容等也不足以解释DAPA-HF研究结果。使用SGLT-2抑制剂对心衰的获益是通过全身作用还是对心脏的直接作用目前仍不清楚, 现从以下几个方面进行阐述。

1 DAPA-HF研究的启示

目前全球共有六种SGLT-2抑制剂上市, 其中达格

列净、恩格列净及卡格列净已通过国家食品药品监督管理总局的批准在中国上市。近几年在2型糖尿病患者中进行的临床观察心血管结局试验表明, SGLT-2抑制剂可有效预防严重的心衰事件发生^[1], 在所有试验中, 心血管获益的幅度基本一致, 这在其他降糖药物的临床研究中未曾见到。2019年9月DAPA-HF研究结果的公布把SGLT-2抑制剂引入了抗心衰药物治疗领域。该研究共纳入4 744例射血分数降低性心衰(heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF)患者, 其中45%为糖尿病患者, 将其随机分为两组, 在常规治疗基础上分别应用达格列净(10 mg/d)或安慰剂。主要终点为由心血

管死亡、因心衰住院和因心衰急诊所组成的复合终点。中位数随访时间为18.2个月。结果显示,对于HFrEF患者,应用达格列净可显著降低主要复合终点事件发生率($HR\ 0.74, P < 0.01$)。更重要的是,该药可使受试者全因死亡风险降低17%($HR\ 0.83, P < 0.05$),心血管死亡减少18%($HR\ 0.82, P < 0.05$)。亚组分析显示,无论是糖尿病患者还是非糖尿病患者,其获益是一致的。两组间不良反应事件发生率无显著差异^[2]。DAPA-HF研究是第一个评估达格列净在非糖尿病患者中心血管获益的研究,在心衰标准治疗基础上加用SGLT-2抑制剂治疗HFrEF成人患者能进一步降低心血管死亡或心衰恶化的风险。

SGLT-2抑制剂使心衰获益的机制仍不清楚,从DAPA-HF研究可得到哪些启示呢?首先,在DAPA-HF研究中,无论是否患有糖尿病,达格列净降低心衰恶化的程度均相似,提示SGLT-2抑制剂可能不是通过降低血糖来改善心功能的。其次,研究结果显示在服用利尿剂基础上加用达格列净仍能进一步降低心衰恶化风险。从药理作用讲,SGLT-2的抑制作用可能会增强利尿剂的利钠作用,但联合使用达格列净后并未使循环利尿钠肽明显减少^[3]。在DAPA-HF研究中,达格列净仅使N末端脑钠肽前体下降10%~15%。此外利尿剂强化治疗通常会增加心衰患者心血管疾病的发生和猝死的风险^[4],而在糖尿病心血管结果试验和DAPA-HF研究中,SGLT-2抑制剂可减少心血管死亡和猝死^[1-2],因此不支持SGLT-2抑制剂通过促进钠排泄使心衰获益。第三,尽管在冠心病患者中加用SGLT-2抑制剂可增加血细胞比容从而改善心肌供氧,但在DAPA-HF研究中,达格列净同样可改善非缺血性心脏病导致的心衰,说明增加血细胞比容不是其主要机制。

总之,DAPA-HF研究扩展了SGLT-2抑制剂在HFrEF患者心衰治疗的应用,且对目前有关解释SGLT-2抑制剂使心衰获益的生理机制假设提出了挑战。

2 SGLT-2抑制剂使心衰获益的可能机制

2.1 SGLT-2抑制剂通过SGLT-1对心肌的作用

SGLT主要包括SGLT-2及SGLT-1。SGLT-2主要分布在肾脏近曲小管S1段,是一种低亲和力和高转运能力的转运体,完成肾小球滤过液中90%葡萄糖的重吸收,其余10%由SGLT-1完成。但当SGLT-2抑制剂完全抑制SGLT-2时,下游SGLT-1上调,由SGLT-1介导的葡萄糖重吸收增加,最终50%~60%的葡萄糖被排泄。SGLT-2受体主要在人肾脏中表达,SGLT-1受体在人的心脏中高度表达,在肌膜中优先定位,而SGLT-2在健康或衰竭(缺血/肥大)的人心脏中均不表达^[5]。因此,当使用SGLT-2抑制剂时,应评估SGLT-1对心脏的影

响。但SGLT-1受体在心肌缺血时发挥保护作用还是有害作用尚不确定。SGLT-1在2型糖尿病和心肌缺血情况下会增加表达。心肌急性缺血损伤后SGLT-1可促进葡萄糖的摄取,而葡萄糖是无氧酵解的原料,是急性心肌缺血时腺苷三磷酸(ATP)的重要来源。心肌缺血再灌注损伤后立即用双重SGLT-1/SGLT-2抑制剂进行急性干预也与加重大鼠心脏功能障碍有关^[6]。但心肌缺血再灌注损伤模型研究表明SGLT-1基因表达下调的小鼠与野生型小鼠相比,氧化应激减少,梗死面积缩小,血流动力学得到改善,提示SGLT-1可能促进心肌缺血再灌注损伤^[7]。考虑到心肌细胞中不存在SGLT-2受体,这可能与急性心肌梗死后SGLT-1被抑制有关。其机制可能是急性心肌缺血后,维持心脏收缩的ATP主要是碳水化合物代谢提供的,而不是脂肪酸的氧化代谢。SGLT-1受体有利于葡萄糖的摄取及利用。研究提示急性情况下抑制SGLT-1可能无益,但长期心脏代谢主要基于葡萄糖的消耗,这也与心脏损害有关,因此SGLT-1抑制剂在慢性心肌代谢中可能起到保护作用。对于目前研究的SGLT-2抑制剂虽是高选择性的抑制剂,但不清楚对心脏的作用是否通过与SGLT-1的相互作用而产生,尚需进一步研究。

2.2 SGLT-2抑制剂通过钠氢交换体1对心肌的作用

钠氢交换体1(Na^+/H^+ exchanger-1, NHE-1)在心肌中表达,它调节心肌细胞的pH值,并防止缺血再灌注损伤。在2型糖尿病合并心衰患者中,去甲肾上腺素、血管紧张素、醛固酮和胰岛素生成增多,葡萄糖和瘦素均可增加心脏和血管中NHE-1的活性^[8]。NHE-1活性增加在心衰的病理生理中起重要作用。当NHE-1活性增加后,促进 Na^+ 流入细胞内,从而激活了 Na^+/Ca^{2+} 交换体,使细胞内 Ca^{2+} 浓度升高,通过 Ca^{2+} 调节神经磷酸酶信号触发心脏肥大及纤维化,最终导致心肌细胞损伤凋亡。SGLT-2抑制剂可直接抑制NHE-1从而逆转这一过程,降低心肌细胞内 Na^+ 和 Ca^{2+} 浓度来减少心肌坏死和纤维化,改善心脏重构和功能障碍^[9]。还有研究表明,在高脂肪饮食喂养下,NHE-1敲除小鼠比正常小鼠心肌中还原型谷胱甘肽水平更高,可减少氧化应激^[10]。而且在该动物模型中,NHE-1抑制后,过氧化物酶体增殖物激活受体 α 激活因子的mRNA水平也增加,这可减少脂质蓄积,降低脂毒性,从而改善胰岛素敏感性^[10]。在细胞外高葡萄糖的情况下,对兔和大鼠的心室肌细胞进行了离子稳态测试的研究,结果发现恩格列净通过调节NHE-1活性降低了心肌细胞胞质 Na^+ 和 Ca^{2+} 水平,并增加了心肌细胞的线粒体 Ca^{2+} 浓度。因为在健康和心衰心脏组织中均未发现SGLT-2表达,考虑恩格列净可能通过直接抑制NHE-1来维持心肌细胞离子稳态^[11]。

2.3 SGLT-2抑制剂改善心肌能量代谢

在心衰的进展过程中,心脏利用脂肪酸的能力下降,酮氧化途径中的关键酶 β -羟丁酸脱氢酶1表达会增加,衰竭的心脏转变为氧化酮体途径来产生ATP,因为 β -羟基丁酸酯是最有效的心脏燃料之一,与脂肪酸和葡萄糖相比,它有最低的氧气需求却可产生最高量的ATP^[12]。SGLT-2抑制剂通过促进尿糖的排出来模拟饥饿的状况,增加了糖尿病患者的脂肪酸和酮体的水平^[13]。有动物研究显示在非糖尿病心衰猪模型中,恩格列净也可增加心肌酮体的消耗量,降低心脏葡萄糖的利用率并改善左室射血分数^[14]。临床研究表明,向HFrEF患者输注酮体会增加心脏收缩力及增快心率^[15]。然而在DAPA-HF研究中未发现使用SGLT-2抑制剂同时具有这种正性变力和变时性作用,可能的解释是SGLT-2抑制剂对心脏还有其他的作用,比如抑制交感神经。

2.4 SGLT-2抑制剂调节交感神经活动

交感神经系统(sympathetic nervous system, SNS)过度活跃,在心衰的病理生理中起重要作用, SNS的慢性激活会增加患心血管疾病的风险^[16]。DAPA-HF研究显示SGLT-2抑制剂可降低收缩压和舒张压,但心率无明显变化或代偿性增加。在2型糖尿病患者使用恩格列净治疗4 d后,尽管尿量有所增加,血压和体重有所下降,但肌肉交感神经活动(sympathetic nervous activity, SNA)无明显改变,临床上未观察到心率相关性变化^[17],这提示SGLT-2抑制剂可能会产生SNS抑制作用,对心血管系统有保护作用。最关键的是, SGLT-2抑制剂不仅可使血压降低还能恢复血压昼夜节律,而维持正常的昼夜节律对心血管健康至关重要^[18]。夜间血压下降幅度不足已被确定为心血管风险的重要因素,且与24 h内的整体血压控制水平无关^[19]。有临床研究显示,非杓型高血压患者(睡眠时间平均收缩压>清醒时间平均值的90%)服用达格列净(5 mg/d)后降低了血压,并使非杓型血压变成了杓型血压(睡眠时间平均收缩压 \leq 清醒时间平均值的90%)^[20]。另一项恩格列净临床试验也显示,在患有非杓型高血压的2型糖尿病患者中,睡眠期间的血压下降幅度比清醒时间的血压下降幅度更大^[21]。SGLT-2抑制剂对血压及SNA的昼夜节律表现出有益的影响,但尚不清楚SGLT-2抑制剂使血压和SNA的昼夜节律正常化的确切机制。可能是SGLT-2抑制剂通过在睡眠期抑制交感的效应改善了SNA的昼夜节律。目前研究认为SGLT-2抑制剂降低SNA的可能机制有:通过降低胰岛素、瘦素和血糖水平来降低SNA;通过改善胰岛素抵抗和高胰岛素血症减少颈动脉体的激活来降低SNA^[22];以及通过减少 Na^+ 的浓度,从而抑制了细胞器层终末神经元的激活来降低SNA^[23]。当然还有一些其

他未知的机制。

SGLT-2抑制剂降低SNS活性,而SNS也可能调节SGLT-2表达。有研究使用人近端肾小管细胞观察去甲肾上腺素对SGLT-2的影响,结果显示去甲肾上腺素治疗后人近端肾小管细胞中SGLT-2和白介素-6的表达明显增加,并促使SGLT-2向细胞表面移位;给高脂饮食的小鼠喂食达格列净可显著降低由于高脂饮食引起升高的肾脏和心脏中酪氨酸羟化酶和去甲肾上腺素的浓度^[24]。SGLT-2和SNS之间的关系似乎相当复杂,需进一步研究。

2.5 SGLT-2抑制剂的抗炎和抗纤维化作用

心肌纤维化导致心室收缩功能障碍,是心脏发展成心衰的原因之一。心肌梗死早期,浸润于心肌的巨噬细胞在心脏重构中起关键作用。M2型巨噬细胞具有抗炎作用, M1型巨噬细胞延迟向M2型巨噬细胞表型转变被认为是心室重塑的主要因素之一^[25]。最近的实验数据表明SGLT-2抑制剂,例如达格列净可促使巨噬细胞由M1型向M2型转变,并抑制心肌梗死后急性期成纤维细胞分化,显著降低大鼠胶原的合成,还能增加抗炎细胞因子白介素-10的表达^[25]。另有研究表明,恩格列净也能减少促纤维化标志物,如I型胶原和结缔组织生长因子,并减弱了人类心脏成纤维细胞的活化^[26]。此外,达格列净治疗的糖尿病小鼠主动脉组织中可检测到白介素-1 β 、白介素-18和线粒体活性氧的产生减少及部分逆转动脉粥样硬化,抑制巨噬细胞浸润以及稳定斑块^[27]。达格列净可降低糖尿病小鼠一些炎症小体mRNA水平,同样也可降低糖尿病小鼠中胶原蛋白-1和胶原蛋白-3 mRNA水平。研究结果显示达格列净可通过腺苷酸活化蛋白激酶通路减轻糖尿病小鼠炎症小体的活化,可抗纤维化和改善左室射血分数,因为实验可在体外复制,所以其作用可能不通过SGLT-1及降糖作用介导^[28]。总之,根据目前的研究显示SGLT-2抑制剂有抗纤维化和抗炎的作用,其确切机制尚不明确。

3 总结与展望

DAPA-HF研究使SGLT-2抑制剂成为最有希望打破目前抗心衰治疗金三角的新药。SGLT-2抑制剂使心衰患者获益的机制虽不明确,但目前已有五项大规模临床研究(已纳入糖尿病患者和未患有糖尿病患者)显示SGLT-2抑制剂可延缓心衰的发展和恶化,尤其是在HFrEF患者中的一致性获益很值得关注。今后需对其获益机制进行进一步探讨,以更好地确定SGLT-2抑制剂在射血分数保留性心衰和HFrEF患者(无论是否有糖尿病)的心血管保护作用。目前有几项大型专门为心衰患者设计的心血管预后临床研究正在进行中,这些研究均未把糖尿病作为纳入研究的基础条件。例如EMPEROR

研究,观察恩格列净对慢性射血分数保留性心衰和慢性HFrEF受试者的研究,随访时间为38个月,心血管死亡或心衰住院时间为主要复合终点。还有与达格列净有关的DELIVER研究,计划招募4 700例射血分数保留性心衰受试者,随访时间分别为33个月,主要终点为由心血管死亡、因心衰住院和因心衰急诊所组成的复合终点。可推测在不久的将来,SGLT-2抑制剂可能成为抗心衰治疗的又一类重要药物。

参 考 文 献

- [1] 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.
- [2] 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.
- [3] Nassif ME, Windsor S, Tang F, et al. Dapagliflozin effects on biomarkers, symptoms, and functional status in patients with heart failure with reduced ejection fraction: the DEFINE-HF trial[J]. *Circulation*,2019,140(18):1463-1476.
- [4] Damman K, Kjekshus J, Wikstrand J, et al. Loop diuretics, renal function and clinical outcome in patients with heart failure and reduced ejection fraction[J]. *Eur J Heart Fail*,2016,18(3):328-336.
- [5] di Franco A, Cantini G, Tani A, et al. Sodium-dependent glucose transporters(SGLT) in human ischemic heart: a new potential pharmacological target[J]. *Int J Cardiol*,2017,243:86-90.
- [6] Connelly KA, Zhang Y, Desjardins JF, et al. Dual inhibition of sodium-glucose linked cotransporters 1 and 2 exacerbates cardiac dysfunction following experimental myocardial infarction[J]. *Cardiovasc Diabetol*,2018,17(1):99.
- [7] Li Z, Agrawal V, Ramratnam M, et al. Cardiac sodium-dependent glucose cotransporter 1 is a novel mediator of ischaemia/reperfusion injury[J]. *Cardiovasc Res*,2019,115(11):1646-1658.
- [8] Carreño JE, Verdugo FJ, Contreras F, et al. Spironolactone inhibits the activity of the Na⁺/H⁺ exchanger in the aorta of mineralocorticoid-induced hypertensive rats[J]. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*,2015,16(4):1225-1231.
- [9] 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.
- [10] Prasad V, Lorenz J, Miller M, et al. Loss of NHE1 activity leads to reduced oxidative stress in heart and mitigates high-fat diet-induced myocardial stress[J]. *J Mol Cell Cardiol*,2013,65:33-42.
- [11] 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.
- [12] Lopaschuk GD, Verma S. Empagliflozin's fuel hypothesis: not so soon[J]. *Cell Metab*,2016,24(2):200-202.
- [13] 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.
- [14] Santos-Gallego C, Requena-Ibanez J, San Antonio R, et al. Empagliflozin ameliorates adverse left ventricular remodeling in nondiabetic heart failure by enhancing myocardial energetics[J]. *J Am Coll Cardiol*,2018,73(15):1931-1944.
- [15] Nielsen R, Möller N, Gormsen LC, et al. Cardiovascular effects of treatment with the ketone body 3-hydroxybutyrate in chronic heart failure patients[J]. *Circulation*,2019,139(18):2129-2141.
- [16] Thorp AA, Schlaich MP. Relevance of sympathetic nervous system activation in obesity and metabolic syndrome[J]. *J Diabetes Res*,2015,2015:341583.
- [17] Jordan J, Tank J, Heusser K, et al. The effect of empagliflozin on muscle sympathetic nerve activity in patients with type II diabetes mellitus[J]. *J Am Soc Hypertens*,2017,11(9):604-612.
- [18] Chen L, Yang G. Recent advances in circadian rhythms in cardiovascular system[J]. *Front Pharmacol*,2015,6:71.
- [19] Ohkubo T, Hozawa A, Yamaguchi J, et al. Prognostic significance of the nocturnal decline in blood pressure in individuals with and without high 24-h blood pressure: the Ohasama study[J]. *J Hypertens*,2002,20(11):2183-2189.
- [20] Mori H, Okada Y, Kawaguchi M, et al. A case of type 2 diabetes with a change from a non-dipper to a dipper blood pressure pattern by dapagliflozin[J]. *J UOEH*,2016,38(2):149-153.
- [21] Chilton R, Tikkanen I, Hehnke U, et al. Impact of empagliflozin on blood pressure in dipper and non-dipper patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension[J]. *Diabetes Obesity Metab*,2017,19(11):1620-1624.
- [22] Conde SV, Sacramento JF, Guarino MP, et al. Carotid body, insulin, and metabolic diseases: unraveling the links[J]. *Front Physiol*,2014,5:418.
- [23] Guyenet PG. Putative mechanism of salt-dependent neurogenic hypertension: cell-autonomous activation of organum vasculosum laminae terminalis neurons by hypernatremia[J]. *Hypertension*,2017,69(1):20-22.
- [24] 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.
- [25] 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.
- [26] Kang S, Verma S, Hassanabad AF, et al. Direct effects of empagliflozin on extracellular matrix remodelling in human cardiac myofibroblasts: novel translational clues to explain EMPA-REG OUTCOME results[J]. *Can J Cardiol*,2020,36(4):543-553.
- [27] Leng W, Ouyang X, Lei X, et al. The SGLT-2 inhibitor dapagliflozin has a therapeutic effect on atherosclerosis in diabetic ApoE^{-/-} mice[J]. *Mediators Inflamm*,2016,2016:6305735.
- [28] Ye Y, Bajaj M, Yang HC, et al. SGLT-2 inhibition with dapagliflozin reduces the activation of the Nlrp3/ASC inflammasome and attenuates the development of diabetic cardiomyopathy in mice with type 2 diabetes. Further augmentation of the effects with saxagliptin, a DPP4 inhibitor[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*,2017,31(2):119-132.

收稿日期: 2020-03-24