

钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂在心肾综合征中获益机制的研究进展

张严^{1,2} 宋可欣^{3,4} 姚朱华^{2,5}

(1. 天津医科大学研究生院, 天津 300070; 2. 天津医科大学人民医院临床学院, 天津 300121; 3. 河北医科大学研究生院, 河北 石家庄 050017; 4. 河北省人民医院心内科, 河北 石家庄 050051; 5. 南开大学人民医院转化医学研究院, 天津 300121)

【摘要】 心肾综合征(CRS)是一种临床综合征,其发生发展与血流动力学改变、神经体液因素异常持续激活、炎症、氧化应激、贫血等因素密切相关。钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂(SGLT2i)作为一种临床广泛应用的新型口服降血糖药,在最近的大型临床研究中,对心血管和肾脏疾病都显示出了一致的益处。因此 SGLT2i 有望成为改善 CRS 患者预后的重要治疗手段。现总结最近 SGLT2i 在大型临床试验中的心肾获益证据,并从 CRS 病理生理角度探讨其独立于降糖作用以外可能的心肾共同获益机制。

【关键词】 心肾综合征; 心血管疾病; 肾脏疾病; 钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂; 心肾保护

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2024.05.002

Advances in Beneficial Mechanisms of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitor in Cardiorenal Syndrome

ZHANG Yan^{1,2}, SONG Kexin^{3,4}, YAO Zhuhua^{2,5}

(1. Graduate School of Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China; 2. Tianjin Union Medical Center, Tianjin Medical University, Tianjin 300121, China; 3. Graduate School of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, Hebei, China; 4. Department of Cardiology, Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050051, Hebei, China; 5. The Institute of Translational Medicine, Tianjin Union Medical Center of Nankai University, Tianjin 300121, China)

【Abstract】 Cardiorenal syndrome (CRS) is a clinical syndrome characterized by hemodynamic changes, abnormal continuous activation of neurohumoral factors, inflammation, oxidative stress and anemia. Recent large clinical studies have consistently shown that sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor (SGLT2i), a novel oral hypoglycemic agent, provides benefits for both cardiovascular and kidney diseases. Therefore, SGLT2i is expected to be an important treatment to improve the prognosis of patients with CRS. This article aims to summarize the recent evidence of cardiorenal benefit from SGLT2i in large clinical trials and explore the potential mechanism of this benefit in treating cardiorenal syndrome, independent of its hypoglycemic effect, from the pathophysiological perspective.

【Keywords】 Cardiorenal syndrome; Cardiovascular disease; Kidney disease; Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor; Cardiorenal protection

心肾综合征(cardiorenal syndrome, CRS)是一种临床综合征,其定义为心脏或肾脏中的任一器官发生急、慢性功能障碍而导致另一器官发生急、慢性功能损害。CRS 的发生发展与血流动力学改变、神经体液因素异常持续激活、炎症、氧化应激、贫血等因素密切相关^[1-3]。由于心肾两个重要的器官同时受累,因此往往 CRS 患者预后极差。虽然近年来治疗取得较大进展,但患者死亡率和再住院率仍较高。迫切需新的药物研究应用于 CRS 患者的治疗来降低住院率和死

亡率。钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂(sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor, SGLT2i)作为一种临床广泛应用的新型口服降血糖药,可通过抑制肾脏近曲小管的钠-葡萄糖共转运蛋白 2 减少肾脏对于葡萄糖的重吸收,降低了肾糖阈,促进葡萄糖从尿液中排出,从而有效降低血糖。最近的大型临床研究显示,无论是否合并糖尿病, SGLT2i 对心血管和肾脏疾病都显示出了一致的益处。因此《2023 ESC 糖尿病患者心血管疾病管理指南》^[4]强调了 SGLT2i 在糖尿病及心肾疾病共同

基金项目:天津市卫生健康科技项目(ZC20080)

通信作者:姚朱华, E-mail: yzhcardiol@163.com

管理中发挥的巨大作用, SGLT2i 有望成为改善 CRS 患者预后的重要治疗手段。现总结最近 SGLT2i 涉及心血管和肾脏疾病应用的大型临床试验, 并从 CRS 病理生理角度简要概述其独立于降糖作用以外的心肾共同获益机制。

1 SGLT2i 在心肾获益的临床证据

EMPA-REG OUTCOME、CANVAS 和 DECLARE-TIMI 58 等研究^[5-7]先后在心血管获益以外观察到潜在的肾脏获益, 但上述研究以心血管结局为主要终点指标, 肾脏结局作为次要终点指标或探索性分析, 纳入的慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)患者占比很低。后来一系列以肾脏结局为主要终点事件的临床研究不断开展。CREDESCENCE 研究^[8]是首个以肾脏结局为主要终点事件的研究, 共纳入 4 401 例合并 CKD 的 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者。与安慰剂相比, 卡格列净可使肾脏特异性终点事件[包括终末期肾病(end-stage renal disease, ESRD)、血肌酐倍增和肾病死亡]发生风险降低 34%, 使 ESRD 发生风险降低 32%, 进一步扩大了 SGLT2i 对 T2DM 和肾功能受损患者的肾保护作用。DAPA-CKD 研究^[9]是首个关注合并或未合并 T2DM 的 CKD 2~4 期患者肾脏硬终点的研究。研究结果显示, 在 CKD 患者中, 无论是否合并糖尿病, 达格列净均可将复合性终点事件的风险降低 39%, 肾脏特异性终点事件的发生风险降低 44%。该研究进一步验证了 SGLT2i 的肾脏保护作用。且该研究证实了在伴或不伴 T2DM 的 CKD 患者中, 与安慰剂相比, 达格列净可显著减少肾脏和心血管终点事件的发生。这项研究突破了近年来 CKD 治疗的局限, 为 CKD 患者带来了新的曙光。最近的 EMPA-KIDNEY 研究^[10]共纳入 6 609 例 CKD 患者, 主要结局是肾脏疾病进展[定义为 ESRD, 估算肾小球滤过率持续下降至 $< 10 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$, 估算肾小球滤过率从基线持续下降 $\geq 40\%$, 或肾脏原因导致的死亡]或心血管原因导致的死亡。结果显示: 与安慰剂组相比, 恩格列净组主要结局发生风险降低 28%, 肾脏疾病进展风险降低 29%, 心血管死亡风险降低 16%, ESRD 或心血管原因死亡的复合结局的风险降低 27%。进一步证明了无论伴或不伴 T2DM, SGLT2i 均表现出显著的心血管和肾脏获益。

2 心肾共同获益机制

2.1 改善静脉淤血和静脉压升高

传统认为前向血流减少导致肾脏灌注不足是心力衰竭(heart failure, HF)患者肾功能恶化的主要驱动因素, 然而, 终末期 HF 和心源性休克患者只占 HF 并发肾损伤患者总数的一小部分。目前认为静脉淤血和静脉压升高是 HF 背景下肾功能损害的主要病理生

理机制^[11]。静脉压力增加使通过肾血管系统的正向血流梯度减弱, 并可使肾间质静水压升高, 引起肾小管压力升高, 最终导致肾小球滤过率降低; 此外静脉充血增加也会增加腹内压, 部分血液从有效循环转移到内脏容量血管, 进一步减少了肾血流量, 最终引起肾功能降低^[2-3]。理论上, 有效的利尿可缓解静脉充血, 从而改善肾功能。然而利尿剂会导致有效血容量减少, 进一步激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)和交感神经系统(sympathetic nervous system, SNS), 从而恶化肾功能, 并可引起各种电解质紊乱, 包括低钾血症、低镁血症、低钙血症、低钠血症和高尿酸血症^[12]。然而, SGLT2i 介导的利尿机制与经典利尿剂有很大的不同。SGLT2i 具有渗透性利尿剂的作用, 可减少间质液体容量, 而不会对血浆容量造成重大改变^[13], 且 SGLT2i 表现出对 RAAS 和 SNS 的抑制作用^[14], 因此 SGLT2i 有望通过其利尿作用减轻静脉淤血和静脉压升高, 进而改善 CRS 患者预后。

2.2 抑制 RAAS 和 SNS 激活

面对静脉充血和/或心输出量减少导致的肾血流减少, 为了维持足够的肾小球滤过率, 会出现 RAAS 和 SNS 激活, 导致全身血管收缩, 重新分配来自内脏循环的血流量, 增加肾血流量。RAAS 活化产生的血管紧张素 II(angiotensin II, Ang II)主要收缩肾出球小动脉, 从而增加肾小球内压力, 增加滤过分数来维持肾小球滤过率。SNS 激活可促进内脏血容量向循环血容量的转移, 这部分解释了部分 HF 患者在有明显体重增加或液体滞留的情况下出现了心功能失代偿。RAAS 和 SNS 的慢性和持续激活也会导致长期的心脏重构和肾脏纤维化, 如醛固酮刺激心脏和肾脏组织中的巨噬细胞分泌半乳糖凝集素-3, 刺激成纤维细胞并导致进行性纤维化^[2-3]。不恰当的 RAAS 和 SNS 反应增加进一步促进 CRS 的病理生理过程。来自人类和动物的数据证实了 SGLT2i 对肾内和全身水平 RAAS 和 SNS 活性的抑制作用^[14], 如在发生心肌梗死的猪中, 恩格列净降低了血浆去甲变肾上腺素(去甲肾上腺素的分解产物)水平, 改善了不良的左心室重塑并增强了左心室收缩功能^[15]。SGLT2i 有望通过其抑制 RAAS 和 SNS 的活性延缓 CRS 进展。

2.3 减轻炎症反应

炎症在心肾疾病的发生发展中具有重要作用, 且在合并糖尿病的情况下可放大其对于器官的损害。越来越多的证据表明 HF 的特征是炎症反应的激活增加。在确诊的 HF 患者中, 细胞因子和包括肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-6 在内的炎症标志物水平升高。过度的炎症活化不仅会直接损害心肌细胞, 而且还会

损害肾脏等器官,进而促进 CRS 的发生发展。慢性炎症也与 HF 患者的慢性肾脏重塑有关。在 II 型 CRS 动物模型的肾组织中发现明显存在 CD3⁺ 和 CD68⁺ 免疫细胞,并伴有明显的间质纤维化^[2]。肾损伤的生物标志物,如中性粒细胞明胶酶相关载脂蛋白和肾损伤分子-1 也与炎症活性的程度相关^[16]。急性肾损伤的实验模型也显示炎症细胞因子水平升高对左室射血分数有直接的抑制作用^[1]。大量的基础与临床研究证实 SGLT2i 对于炎症反应的抑制作用^[14,17],一项纳入 31 项研究的 meta 分析^[18]表明,SGLT2i 可显著降低炎症标志物如肿瘤坏死因子- α 、C 反应蛋白和单核细胞趋化蛋白 1 的表达。SGLT2i 对炎症反应的抑制有助于延缓心肾功能损害,改善 CRS 患者预后。

2.4 减轻氧化应激

氧化应激指氧化剂和抗氧化剂之间的失衡,导致前者的过度积累进而引起细胞损伤。CRS 环境下的氧化应激可由缺血损伤、静脉充血和炎症触发。一项对随后发展为急性肾损伤的急性失代偿性 HF 患者进行的氧化应激标志物研究^[19]结果显示,CRS 患者的双重氧化应激标志物水平显著升高。RAAS 和 SNS 激活也在 HF 和 CKD 患者氧化应激的放大中发挥重要作用。如 Ang II 通过激活内皮细胞、肾小管细胞和心肌细胞中还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH)氧化酶,产生活性氧引起线粒体功能障碍,从而促进氧化损伤^[3]。研究^[20-22]发现 SGLT2i 有广泛的抗氧化应激作用。在一项初步研究^[23]中,研究人员通过测量 T2DM 患者血液中可溶性 NADPH 氧化酶 2(NADPH oxidase 2, NOX2)衍生物肽(soluble NOX2-derivative peptide, sNOX2-dp)的水平来评估氧化应激,该肽是 NOX2 激活和过氧化氢生成的标志。该研究发现,达格列净显著降低了 sNOX2-dp 水平,证明了达格列净降低体内氧化应激水平的作用。SGLT2i 对于氧化应激的抑制作用可能与其上述抗炎、抑制 RAAS 和 SNS 激活等作用相关。

2.5 增加促红细胞生成素产生和改善贫血

CRS 患者中贫血的患病率为 5% ~ 55%,被认为是死亡的独立预测因子。贫血可通过多种途径引起 CRS 进展,如引起组织缺血,使 SNS 和 RAAS 活化,抗利尿激素释放,水钠潴留进而引起慢性肾静脉充血,导致进行性肾单位丢失和间质纤维化,慢性贫血状态还可导致左心室肥大和心肌细胞缺血坏死^[3]。促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)由肾间质成纤维细胞在缺氧诱导因子调控下产生^[24]。SGLT2i 可减轻近端小管的负担,增加缺氧诱导因子-1 α 的表达,抑制肾间质成纤维细胞分化为肌成纤维细胞,在治疗数周内便可提高

EPO 水平^[25]。不同的 SGLT2i 均在各自的心血管结局研究中显示有适度的血细胞比容增加(2% ~ 4%),在 SGLT2i 治疗过程中网织红细胞计数、血红蛋白和血细胞比容随着 EPO 的增加而增加^[26]。因此 SGLT2i 可通过增加 EPO 产生,改善贫血,延缓 CRS 进展。

3 小结

SGLT2i 作为一种新型降血糖药,可通过抑制肾脏近曲小管介导葡萄糖重吸收的钠-葡萄糖共转运蛋白 2 而促进葡萄糖从尿液中排出,从而有效降低血糖。最近的大型临床研究显示,无论是否合并糖尿病,SGLT2i 对心血管和肾脏疾病都显示出了一致的益处,表明独立于降糖作用以外,有其他的机制参与了心肾的保护作用。近年来,出现了大量的理论和假设用于解释 SGLT2i 可能的心肾保护机制,但缺乏统一的主要效应和假说,SGLT2i 的心肾保护作用可能是多种机制共同作用的结果。CRS 的发生发展与血流动力学改变、神经体液因素异常持续激活、炎症、氧化应激、贫血等因素密切相关。而以往的研究表明,无论是在心脏水平还是肾脏水平均观察到了 SGLT2i 对于以上病理过程的改善作用,因此 SGLT2i 有望成为改善 CRS 患者预后的重要治疗手段。随着大量临床试验的进行,SGLT2i 的适用范围不断扩大,SGLT2i 在急性心肌梗死患者中的应用仍需更多的基础和临床试验的支持。

利益冲突 所有作者均声明无利益冲突

参考文献

- [1] Rangaswami J, Bhalla V, Blair J, et al. Cardiorenal syndrome: classification, pathophysiology, diagnosis, and treatment strategies: a scientific statement from the American Heart Association [J]. *Circulation*, 2019, 139(16): e840-e878.
- [2] Kim JA, Wu L, Rodriguez M, et al. Recent developments in the evaluation and management of cardiorenal syndrome: a comprehensive review [J]. *Curr Probl Cardiol*, 2023, 48(3): 101509.
- [3] Kumar U, Wettersten N, Garimella PS. Cardiorenal syndrome: pathophysiology [J]. *Cardiol Clin*, 2019, 37(3): 251-265.
- [4] Marx N, Federici M, Schütt K, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes [J]. *Eur Heart J*, 2023, 44(39): 4043-4140.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(15): 1436-1446.
- [10] Herrington WG, Staplin N, Wanner C, et al. Empagliflozin in patients with chronic kidney disease [J]. *N Engl J Med*, 2023, 388(2): 117-127.
- [11] Darmon M, Schetz M. What's new in cardiorenal syndrome? [J]. *Intensive Care Med*, 2018, 44(6): 908-910.

(下转第 396 页)

- reserve in patients with chest pain syndrome and normal or near-normal coronary arteries[J]. *Am J Cardiol*, 2008, 103(5):626-631.
- [29] Pepine CJ, Anderson RD, Sharaf BL, et al. Coronary microvascular reactivity to adenosine predicts adverse outcome in women evaluated for suspected ischemia results from the National Heart, Lung and Blood Institute WISE (Women's Ischemia Syndrome Evaluation) study[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 55(25):2825-2832.
- [30] Murthy VL, Naya M, Taqueti VR, et al. Effects of sex on coronary microvascular dysfunction and cardiac outcomes[J]. *Circulation*, 2014, 129(24):2518-2527.
- [31] Ahmed B, Creager MA. Alternative causes of myocardial ischemia in women; an update on spontaneous coronary artery dissection, vasospastic angina and coronary microvascular dysfunction[J]. *Vasc Med*, 2017, 22(2):146-160.
- [32] Her AY, Dischl D, Kim YH, et al. Magnetocardiography for the detection of myocardial ischemia[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2023, 10:1242215.
- [33] Quesada O, Pico M, Palmer C, et al. Magnetocardiography as a noninvasive diagnostic strategy for suspected coronary microvascular dysfunction[J]. *Eur Heart J*, 2022, 43(suppl_2):ehac544. 1188.
- [34] Park JW, Jung F. Qualitative and quantitative description of myocardial ischemia by means of magnetocardiography[J]. *Biomed Tech (Berl)*, 2004, 49(10):267-273.
- [35] Chen J, Thomson PD, Nolan V, et al. Age and sex dependent variations in the normal magnetocardiogram compared with changes associated with ischemia[J]. *Ann Biomed Eng*, 2004, 32(8):1088-1099.
- [36] Hämmänen H, Takala P, Korhonen P, et al. Features of ST segment and T-wave in exercise-induced myocardial ischemia evaluated with multichannel magnetocardiography[J]. *Ann Med*, 2002, 34(2):120-129.
- [37] Heidecker B. Rediscovery of magnetocardiography for diagnostic screening and monitoring of treatment response in cardiology[J]. *Eur Heart J*, 2023, 44(24):2140-2142.
- [38] Brala D, Thevathasan T, Grahl S, et al. Application of magnetocardiography to screen for inflammatory cardiomyopathy and monitor treatment response[J]. *J Am Heart Assoc*, 2023, 12(4):e027619.
- [39] Shin ES, Chung JH, Park SG, et al. Comparison of exercise electrocardiography and magnetocardiography for detection of coronary artery disease using ST-segment fluctuation score[J]. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2019, 73(2):283-291.
- [40] Kurashima K, Kataoka M, Nakano T, et al. Development of magnetocardiograph without magnetically shielded room using high-detectivity TMR sensors[J]. *Sensors (Basel)*, 2023, 23(2):646.
- [41] Chaikovskiy I, Li T, Zhang W, et al. Value of magnetocardiography in chronic coronary disease detection: results of multicenter trial[J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(suppl_1):ehab724. 1171.

收稿日期:2023-07-10

(上接第 391 页)

- [12] Yurista SR, Silljé H, van Goor H, et al. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibition with empagliflozin on renal structure and function in non-diabetic rats with left ventricular dysfunction after myocardial infarction[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2020, 34(3):311-321.
- [13] Hallow KM, Helmlinger G, Greasley PJ, et al. Why do SGLT2 inhibitors reduce heart failure hospitalization? A differential volume regulation hypothesis[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2018, 20(3):479-487.
- [14] Hou YC, Zheng CM, Yen TH, et al. Molecular mechanisms of SGLT2 inhibitor on cardiorenal protection[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(21):7833.
- [15] Santos-Gallego CG, Requena-Ibanez JA, San Antonio R, et al. Empagliflozin ameliorates adverse left ventricular remodeling in nondiabetic heart failure by enhancing myocardial energetics[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73(15):1931-1944.
- [16] Mancia G, Rea F, Ludergnani M, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system blockers and the risk of Covid-19[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(25):2431-2440.
- [17] Salvatore T, Galiero R, Caturano A, et al. An overview of the cardiorenal protective mechanisms of SGLT2 inhibitors[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(7):3651.
- [18] Theofilis P, Sagris M, Oikonomou E, et al. The impact of SGLT2 inhibitors on inflammation: a systematic review and meta-analysis of studies in rodents[J]. *Int Immunopharmacol*, 2022, 111:109080.
- [19] Virzi GM, Clementi A, de Cal M, et al. Oxidative stress: dual pathway induction in cardiorenal syndrome type 1 pathogenesis[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2015, 2015:391790.
- [20] Balogh DB, Wagner LJ, Fekete A. An overview of the cardioprotective effects of novel antidiabetic classes: focus on inflammation, oxidative stress, and fibrosis[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(9):7789.
- [21] El-Shafey M, El-Agawy M, Eldosoky M, et al. Role of dapagliflozin and liraglutide on diabetes-induced cardiomyopathy in rats: implication of oxidative stress, inflammation, and apoptosis[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13:862394.
- [22] Winiarska A, Knysak M, Nabrdalik K, et al. Inflammation and oxidative stress in diabetic kidney disease: the targets for SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(19):10822.
- [23] Pignatelli P, Baratta F, Buzzetti R, et al. The sodium-glucose co-transporter-2 (SGLT2) inhibitors reduce platelet activation and thrombus formation by lowering NOX2-related oxidative stress: a pilot study[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2022, 11(10):1878.
- [24] Packer M. Mechanisms leading to differential hypoxia-inducible factor signaling in the diabetic kidney: modulation by SGLT2 inhibitors and hypoxia mimetics[J]. *Am J Kidney Dis*, 2021, 77(2):280-286.
- [25] Stefánsson BV, Heerspink H, Wheeler DC, et al. Correction of anemia by dapagliflozin in patients with type 2 diabetes[J]. *J Diabetes Complications*, 2020, 34(12):107729.
- [26] Sano M, Goto S. Possible mechanism of hematocrit elevation by sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and associated beneficial renal and cardiovascular effects[J]. *Circulation*, 2019, 139(17):1985-1987.

收稿日期:2023-08-29