

钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂对心脏离子通道作用的研究进展

王森 钱进 姜苏蓉

(南京医科大学第一附属医院 江苏省人民医院老年心血管科, 江苏 南京 210029)

【摘要】 钠-葡萄糖共转运蛋白 2(SGLT2) 抑制剂是一种新型抗心力衰竭药物。随着 SGLT2 抑制剂的应用, 其对心律失常的潜在作用也逐渐受到关注。心脏钠、钾、钙等离子通道有顺序地开放并保持动态平衡, 保证了心脏电信号的正常传导。如果以上离子通道之间平衡失调, 就可引起心脏电信号传导紊乱, 诱发心律失常。近年研究发现 SGLT2 抑制剂可改善心脏离子通道的异常, 此作用亦为 SGLT2 抑制剂抗心律失常的机制之一。现从离子通道的角度对该类药物抗心律失常作用的电生理基础进行综述。

【关键词】 钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂; 心律失常; 离子通道

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2024.11.012

Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors on Cardiac Ion Channels

WANG Sen, QIAN Jin, JIANG Surong

(Department of Geriatric Cardiology, Jiangsu Province Hospital, The First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu, China)

【Abstract】 Sodium-glucose cotransporter 2(SGLT2) inhibitor is a new type of anti-heart failure drug. With the application of SGLT2 inhibitors, their potential effects on arrhythmias have gradually received attention. The sequential opening and dynamic balance of cardiac ion channels, such as sodium, potassium and calcium channels, are necessary to ensure the normal transmission of cardiac electrical signals. If the balance of ion channels is changed, it can cause heart electrical signals disorder and induce arrhythmia. In recent years, some studies have found that SGLT2 inhibitors improve cardiac ion channel abnormalities, which is one of the anti-arrhythmic mechanisms of SGLT2 inhibitors. This article reviews the electrophysiological basis of antiarrhythmic effects of this type of drugs from the perspective of ion channels.

【Keywords】 Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor; Arrhythmia; Ion channel

钠-葡萄糖共转运蛋白 2 (sodium-glucose cotransporter 2, SGLT2) 抑制剂作为一种新型的 2 型糖尿病治疗药物, 可抑制葡萄糖在肾脏中的重吸收, 从而促进葡萄糖在尿液中的排泄, 同时也可作为一种对心血管有益的, 特别是对心力衰竭(心衰)患者, 无论是否患有糖尿病, 都开启了治疗 2 型糖尿病和/或心衰患者的新时代。此外, 最近出现的数据^[1]表明 SGLT2 抑制剂在 2 型糖尿病和/或心衰患者中均具有抗心律失常作用。

目前认为 SGLT2 抑制剂可通过多种机制发挥抗心律失常作用, 包括心房和心室的反向重构、线粒体功能的恢复、血糖水平和交感神经系统活性的降低、离子通道的调节以及心室复极延长的抑制^[2]。细胞内外离子流以及相关离子通道的变化与 SGLT2 抑制剂抗心律失常作用密切相关, SGLT2 抑制剂可改善心衰和/或糖尿病患者心脏的离子通道异常。现从

SGLT2 抑制剂对心脏离子通道的作用做一综述, 以期阐明 SGLT2 抑制剂抗心律失常的机制, 为寻找合理有效的干预手段提供理论依据。

1 钠离子通道

钠离子流是心肌快反应细胞的特征电流。当心肌细胞兴奋达到阈电位后, *SCN5A* 编码的钠离子通道迅速开放, 从静息态进入激活态, 大量钠离子内流形成动作电位 0 期, 此时形成的钠离子流称为峰钠电流, 该电流在动作电位启动中起着至关重要的作用, 此后钠离子通道迅速关闭转为失活状态。但在某些获得性或先天性条件下, 部分钠离子通道不能失活或重新进入开放状态, 导致晚期钠电流的产生, 从而在动作电位平台期出现钠离子内流, 即晚钠电流 (late sodium current, I_{Na-L})。而 I_{Na-L} 可能对细胞健康和功能有害。已知 I_{Na-L} 是心衰时钠离子超载的主要离子流, 心衰时 I_{Na-L} 增加, 失活减慢, 引起动作电位时程 (action

基金项目: 江苏省干部保健课题 (BJ21019)

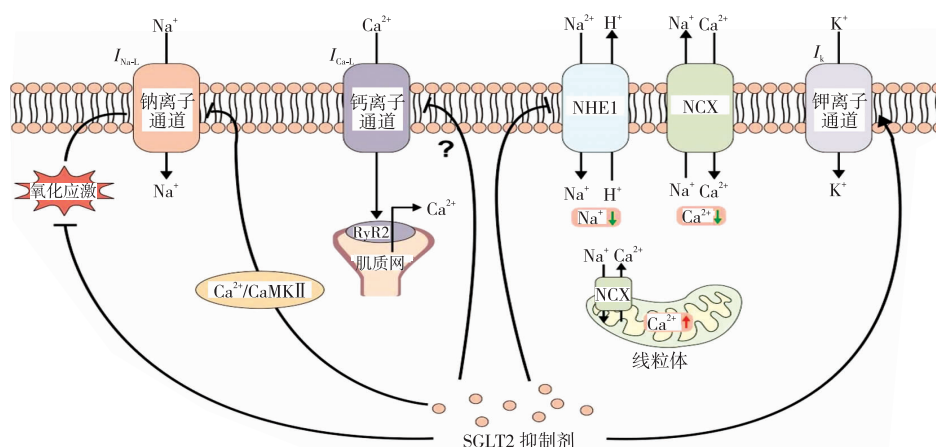
通信作者: 姜苏蓉, E-mail: jsrkittyblue@163.com

potential duration, APD) 延长, 促发早期去极化和引起延迟后去极化, 诱发心律失常^[3]。抑制 $I_{\text{Na-L}}$ 可使 APD 恢复曲线的斜率变平, 抑制 $I_{\text{Na-L}}$ 也可能有效抑制折返性快速性心律失常。Philippaert 等^[4] 研究发现 SGLT2 抑制剂恩格列净可减少心衰小鼠心肌细胞的 $I_{\text{Na-L}}$; 且恩格列净、达格列净、坎格列净均可选择性地抑制过氧化氢诱导的 $I_{\text{Na-L}}$, 而对峰钠电流的影响较小。Lee 等^[5] 也在糖尿病大鼠中发现达格列净可抑制糖尿病大鼠 $I_{\text{Na-L}}$ 的增加。目前认为, 恩格列净对心脏钠离子通道的影响是基于特定疾病状态 (如心衰和糖尿病) 下的 $I_{\text{Na-L}}$, 而对正常健康心室肌细胞的钠电流影响不大。氧化应激状态下, $I_{\text{Na-L}}$ 增加, SGLT2 一方面通过 Ca^{2+} /钙调蛋白依赖性蛋白质激酶 II 抑制增加的 $I_{\text{Na-L}}$ ^[6-8], 另一方面, SGLT2 抑制剂还可通过抗氧化、恢复心脏线粒体功能、降低氧化应激来间接抑制心脏 $I_{\text{Na-L}}$ ^[9-10]。另有研究^[11] 发现, 在人心房心肌细胞中, 达格列净亦可降低峰值钠电流, 这可能与 SGLT2 抑制剂能治疗心房心律失常存在关联。

2 钙离子通道

电压依赖性钙离子通道在维持人体正常的生理功能中起着至关重要的作用。心肌细胞中广泛表达 L 型钙离子通道电流 (L-type calcium current, I_{Ca-L})。正常心肌细胞受到刺激时, 细胞膜发生去极化, I_{Ca-L} 开

放,细胞外钙内流,进入细胞中的 Ca^{2+} 激活兰尼碱受体2,促使肌质网释放 Ca^{2+} ,即 $I_{\text{Ca-L}}$ 具有 Ca^{2+} 诱导 Ca^{2+} 释放机制(图1),从而参与心肌细胞的兴奋收缩偶联和心肌动作电位复极2相平台期。编码 $\text{Ca}_v1.2$ 钙离子通道的 *CACNA1C* 基因突变可导致 Brugada 综合征、短 QT 综合征、长 QT 综合征等遗传性心律失常综合征。研究证实 $I_{\text{Ca-L}}$ 减少使2相平台期缩短及 APD 缩短,促使心律失常的发生;同时 Ca^{2+} 内流的改变增加舒张期肌质网 Ca^{2+} 的释放,触发延迟后去极化,从而促进心肌细胞电重构及心律失常的发生发展。糖尿病发生后,心肌细胞 $I_{\text{Ca-L}}$ 表达减少、活性降低,细胞内 Ca^{2+} 浓度异常,APD 缩短。心衰心脏中 $I_{\text{Ca-L}}$ 变化尚存在争议,大部分研究认为 $I_{\text{Ca-L}}$ 减少或无改变,但也有数据显示衰竭心脏中 $I_{\text{Ca-L}}$ 电流密度增加^[12]。目前关于 SGLT2 抑制剂对 $I_{\text{Ca-L}}$ 的影响尚存在争议。Lee 等^[5] 发现达格列净可降低糖尿病大鼠心肌细胞中的 $I_{\text{Ca-L}}$ 电流大小,进而抑制内质网 Ca^{2+} 释放,抑制心律失常的发生(图1),这与 Hamouda 等^[13] 的研究结果一致,且 SGLT2 抑制剂可降低糖尿病心肌中 *CACNA1C* 的蛋白水平^[14]。但 Karpushev 等^[15] 却发现恩格列净对斑马鱼心室正常心肌细胞 $I_{\text{Ca-L}}$ 和 T 型钙离子通道电流均无影响。



注: $\text{Ca}^{2+}/\text{CaMK II}$, Ca^{2+} /钙调蛋白依赖性蛋白质激酶 II; RvR2, 兰尼碱受体 2; NHE, $\text{Na}^{+}/$

H⁺ 交换体; NCX, 钠钙交换体; I_K , 延迟整流钾电流。

图1 SGLT2 抑制剂对心肌细胞离子通道的影响

3 Na^+/H^+ 交换体 1

Na⁺/H⁺ 交换体 (sodium hydrogen exchanger, NHE)1 是一种跨膜蛋白,以胞内一个 H⁺ 和胞外一个 Na⁺ 进行等分子比例电中性转运来驱动释放调节细胞内 pH 值(图 1)。目前 NHE 有 6 亚型(NHE1~6),心肌细胞表达的主要质膜亚型是 NHE1。心衰时 NHE1 的活性上调导致心肌细胞中 Na⁺ 浓度增加,进而激活 Na⁺/Ca²⁺ 交换体,使细胞外 Ca²⁺ 大量转移至细胞内,

导致细胞内 Ca^{2+} 超载,增加心律失常风险^[16]。已有多项研究^[17-19]表明 SGLT2 抑制剂可抑制心衰时 NHE1 活性的上调,降低心肌细胞内 Na^{+} 的浓度,进而降低细胞内 Ca^{2+} 浓度,增加线粒体 Ca^{2+} 浓度,改善心肌兴奋收缩偶联,从而达到抑制心律失常的作用(图 1)。

4 钾离子通道

钾离子通道根据分子生物学特征分为电压门控型和内向整流型两大类。电压门控钾离子通道

(voltage-gated potassium channel, Kv) 又可分为 Kv1、Kv2、Kv3 和 Kv4 四组, 每组又可进一步细分, 其中除 Kv1.4 为瞬时外向钾电流 (transient outward potassium current, I_{to}) 通道外, 其余在功能上都属于或接近延迟整流钾电流 (delayed rectifier potassium current, I_k) 通道。糖尿病时 Kv 调控的钾电流在心肌细胞中显著降低, APD 延长, 而这可能是糖尿病心肌组织电活动紊乱的主要原因^[20]。心衰时最主要的心肌电生理改变为复极延长, APD 延长, 为细胞产生后除极、尖端扭转型室性心动过速等室性心律失常的发生创造了前提条件。目前认识到至少有 4 种钾离子通道影响心肌复极^[21]: I_{to} 通道主要影响复极早期, 心衰时 I_{to} 降低并参与了 APD 的延长^[22-24]; 内向整流钾电流通道主要影响复极晚期, 心衰时内向整流钾电流下调, APD 延长^[24]; 慢激活延迟整流钾电流 (slowly activating delayed rectifier potassium current, I_{ks}) 通道主要对复极中晚期有影响; 快激活延迟整流钾电流 (rapidly activating delayed rectifier potassium current, I_{kr}) 通道对整个复极都有影响。既往研究^[25-26]显示, 在衰竭心室肌细胞中, I_{kr} 和 I_{ks} 均明显减小, 显著延长 APD, 促发早期去极化, 引起心律失常。复极延长时心电图可表现 QT 间期/校正 QT 间期/QT 离散度的延长, 近期一项研究^[27]显示射血分数降低的心衰患者在接受 SGLT2 抑制剂达格列净治疗 1 年后, QT 间期、QT 离散度和 T 波峰末间期均显著降低。目前关于 SGLT2 抑制剂对钾离子通道的研究尚少。Özgür Barış 等^[28]研究发现恩格列净可防止索拉托尔引起的 QT 延长, 该作用可能是通过促进 I_{kr} 激活完成。Karpushev 等^[15]在斑马鱼的心肌细胞中, 发现恩格列净增加了心肌细胞 I_{kr} 和 I_{ks} 尾电流。胰岛素抵抗代谢综合征大鼠模型实验中, 达格列净可增加已降低的 I_k ^[29] (图 1)。

5 总结

现有研究认为 SGLT2 抑制剂一方面通过抑制心衰时 NHE1 的上调来影响心肌钠负荷, 从而降低心肌细胞 Na^+ 和 Ca^{2+} 浓度, 增加线粒体内 Ca^{2+} 浓度, 调节心肌内 Ca^{2+} 浓度稳态, 改善心肌兴奋收缩偶联, 达到抑制心律失常的作用。另一方面, SGLT2 抑制剂可通过影响病变心肌细胞的 I_{Na-L} 和 I_k 达到抗心律失常作用。尽管有多项研究和荟萃分析提示 SGLT2 抑制剂可减少心律失常的发生, 但目前尚缺乏 SGLT2 抑制剂对心律失常的影响作为主要结果的前瞻性试验证据, SGLT2 抑制剂作为抗心律失常药的证据尚不充分。从目前对这类药物的药效学特征的理解来看, SGLT2 抑制剂的抗心律失常作用似乎是合理的, 但需进一步的临床前和临床研究来证实这一假设。

参考文献

- [1] Fernandes GC, Fernandes A, Cardoso R, et al. Association of SGLT2 inhibitors with arrhythmias and sudden cardiac death in patients with type 2 diabetes or heart failure: a meta-analysis of 34 randomized controlled trials [J]. *Heart Rhythm*, 2021, 18(7):1098-1105.
- [2] Manolis AA, Manolis TA, Melita H, et al. Sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors and cardiac arrhythmias [J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2023, 33(7):418-428.
- [3] Maltsev VA, Undrovinas A. Late sodium current in failing heart: friend or foe? [J]. *Prog Biophys Mol Biol*, 2008, 96(1-3):421-451.
- [4] Philippaert K, Kalyaanamoorthy S, Fatehi M, et al. Cardiac late sodium channel current is a molecular target for the sodium/glucose cotransporter 2 inhibitor empagliflozin [J]. *Circulation*, 2021, 143(22):2188-2204.
- [5] 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):1680.
- [6] Hegyi B, Hernandez JM, Shen EY, et al. Empagliflozin reverses late Na^+ current enhancement and cardiomyocyte proarrhythmia in a translational murine model of heart failure with preserved ejection fraction [J]. *Circulation*, 2022, 145(13):1029-1031.
- [7] Mustroph J, Baier MJ, Pabel S, et al. Empagliflozin inhibits cardiac late sodium current by Ca/calmodulin-dependent kinase II [J]. *Circulation*, 2022, 146(16):1259-1261.
- [8] Wagner S, Dybkova N, Rasenack E, et al. Ca^{2+} /calmodulin-dependent protein kinase II regulates cardiac Na^+ channels [J]. *J Clin Invest*, 2006, 116(12):3127-3138.
- [9] Santos-Gallego CG, Mayr M, Badimon J. SGLT2 inhibitors in heart failure: targeted metabolomics and energetic metabolism [J]. *Circulation*, 2022, 146(11):819-821.
- [10] Sato T, Kouzu H, Yano T, et al. Potential favorable action of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on sudden cardiac death: a brief overview [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2023, 10:1159953.
- [11] Paasche A, Wiedmann F, Kraft M, et al. Acute antiarrhythmic effects of SGLT2 inhibitors-dapagliflozin lowers the excitability of atrial cardiomyocytes [J]. *Basic Res Cardiol*, 2024, 119(1):93-112.
- [12] Treinys R, Jurevicius J. L-type Ca^{2+} channels in the heart: structure and regulation [J]. *Medicina (Kaunas)*, 2008, 44(7):491-499.
- [13] Hamouda NN, Sydorenko V, Qureshi MA, et al. Dapagliflozin reduces the amplitude of shortening and Ca^{2+} transient in ventricular myocytes from streptozotocin-induced diabetic rats [J]. *Mol Cell Biochem*, 2015, 400(1-2):57-68.
- [14] Arow M, Waldman M, Yadin D, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor Dapagliflozin attenuates diabetic cardiomyopathy [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2020, 19(1):7.
- [15] Karpushev AV, Mikhailova VB, Klimenko ES, et al. SGLT2 inhibitor empagliflozin modulates ion channels in adult zebrafish heart [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(17):9559.
- [16] Kolesnik E, Scherr D, Rohrer U, et al. SGLT2 inhibitors and their antiarrhythmic properties [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(3):1678.
- [17] Bertero E, Roma LP, Ameri P, et al. Cardiac effects of SGLT2 inhibitors: the sodium hypothesis [J]. *Cardiovasc Res*, 2018, 114(1):12-18.

(下转第 1020 页)

- oxygenation anticoagulation[J]. *Semin Thromb Hemost*, 2024, 50(1):81-90.
- [33] Biffi S, di Bella S, Scaravilli V, et al. Infections during extracorporeal membrane oxygenation: epidemiology, risk factors, pathogenesis and prevention[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2017, 50(1):9-16.
- [34] Peña-López Y, Machado MC, Rello J. Infection in ECMO patients: changes in epidemiology, diagnosis and prevention[J]. *Anaesth Crit Care Pain Med*, 2024, 43(1):101319.
- [35] Minc SD, Hayanga HK, Thibault D, et al. Vascular complications increase hospital charges and mortality in adult patients on extracorporeal membrane oxygenation in the United States[J]. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*, 2021, 33(2):397-406.
- [36] Shigemura N, Kehara H, Toyoda Y. Peripheral veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation during lung transplantation with special reference to differential hypoxemia and vascular complications[J]. *J Thorac Dis*, 2024, 16(1):798-803.
- [37] Chen YC, Tsai FC, Fang JT, et al. Acute kidney injury in adults receiving extracorporeal membrane oxygenation[J]. *J Formos Med Assoc*, 2014, 113(11):778-785.
- [38] Guru PK, Balasubramanian P, Ghimire M, et al. Acute kidney injury in patients before and after extracorporeal membrane oxygenation (ECMO)—Retrospective longitudinal analysis of the hospital outcomes[J]. *J Crit Care*, 2024, 81:154528.
- [39] Chapman JT, Breeding J, Kerr SJ, et al. CNS complications in adult patients treated with extracorporeal membrane oxygenation[J]. *Crit Care Med*, 2021, 49(2):282-291.
- [40] Cho SM, Canner J, Chiarini G, et al. Modifiable risk factors and mortality from ischemic and hemorrhagic strokes in patients receiving venoarterial extracorporeal membrane oxygenation: results from the Extracorporeal Life Support Organization Registry[J]. *Crit Care Med*, 2020, 48(10):e897-e905.

收稿日期:2024-06-22

(上接第 1015 页)

- [18] 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.
- [19] Baartscheer A, Schumacher CA, Wüst 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.
- [20] Meo M, Meste O, Signore S, et al. Reduction in Kv current enhances the temporal dispersion of the action potential in diabetic myocytes: insights from a novel repolarization algorithm[J]. *J Am Heart Assoc*, 2016, 5(2):e003078.
- [21] 瞿龙, 黄德嘉. 心力衰竭时室性心律失常发生机制研究进展[J]. *心血管病学进展*, 2001, 22(1):47-49.
- [22] Rahm AK, Müller ME, Gramlich D, et al. Inhibition of cardiac $\text{K}_{4.3}(\text{I}_{\text{to}})$ channel isoforms by class I antiarrhythmic drugs lidocaine and mexiletine[J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 880:173159.
- [23] Zicha S, Xiao L, Stafford S, et al. Transmural expression of transient outward potassium current subunits in normal and failing canine and human hearts[J]. *J Physiol*, 2004, 561(Pt 3):735-748.
- [24] Rose J, Aroundas AA, Tian Y, et al. Molecular correlates of altered expression of potassium currents in failing rabbit myocardium[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2005, 288(5):H2077-H2087.
- [25] Tsuji Y, Zicha S, Qi XY, et al. Potassium channel subunit remodeling in rabbits exposed to long-term bradycardia or tachycardia: discrete arrhythmogenic consequences related to differential delayed-rectifier changes[J]. *Circulation*, 2006, 113(3):345-355.
- [26] Bossuyt J, Borst JM, Verberckmoes M, et al. Protein kinase D1 regulates cardiac hypertrophy, potassium channel remodeling, and arrhythmias in heart failure[J]. *J Am Heart Assoc*, 2022, 11(19):e027573.
- [27] Nakase M, Yahagi K, Horiuchi Y, et al. Effect of dapagliflozin on ventricular repolarization in patients with heart failure with reduced ejection fraction[J]. *Heart Vessels*, 2023, 38(12):1414-1421.
- [28] Özgür Barış V, Dinçsoy B, Gedikli E, et al. Empagliflozin significantly attenuates sotalol-induced QTc prolongation in rats[J]. *Kardiol Pol*, 2021, 79(1):53-57.
- [29] Durak A, Olgar Y, Degirmenci S, et al. A SGLT2 inhibitor dapagliflozin suppresses prolonged ventricular-repolarization through augmentation of mitochondrial function in insulin-resistant metabolic syndrome rats[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2018, 17(1):144.

收稿日期:2024-04-09