

# 钠葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂在心律失常中的研究进展

娜迪热·依米尼江 麦迪乃·阿卜杜乃比 严金龙<sup>1</sup>

(新疆医科大学第二附属医院心血管内科 新疆乌鲁木齐市 830000)

摘要: 心律失常作为常见的心血管疾病, 会降低患者生活质量、增加医疗卫生资源的消耗, 但目前仍缺乏有效并能长期应用的治疗药物。近几年被高度重视的钠葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂(sodium-glucose cotransporter2 inhibitor, SGLT2i), 此类药物目前除了降糖以外, 还具有强大的心血管益处, 通过大型临床研究已成为慢性射血分数降低型心力衰竭患者一线治疗药物。此外, 最近的基础研究和临床研究也报道了 SGLT2i 类药物良好的心律失常作用。本文回顾了近期 SGLT2i 有关抗心律失常作用的实验研究及临床发现, 对此做一综述。

关键词: 钠葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂(SGLT2i); 心律失常; 房性心律失常; 室性心律失常

Research progress in sodium-glucose co-transport protein 2 inhibitors in the treatment of patients with cardiac arrhythmias

NADIRA Iminjan, MADINA Abudunabi YAN Jin-long

Abstract: Arrhythmias are a common cardiovascular diseases which will reduce the lifequality of patients and increase the consumption of medical and health care resources. At present there is still lack of effective and long-term treatment drugs. In large clinical studies, Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor (sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, SGLT2i), which has been highly emphasized in recent years, is now a first-line drug therapy for patients with chronic reduced ejection fractional time heart failure, besides treatment of diabetes. In addition, recent basic and clinical studies reported that SGLT2i's anti-arrhythmic effects. In this paper, we review the recent experimental studies and clinical findings on the antiarrhythmic effects of SGLT2i and present a review.

Key words: Inhibitors of sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2); arrhythmia; atrial arrhythmia; ventricular arrhythmia;

心律失常是一个严重的全球性临床问题, 通常与心脏器质性病变有关, 加重心肌重构、促进心功能恶化。其中室性心动过速(ventricular tachycardia, VT)、心室颤动(ventricular fibrillation, VF)等更是直接引起心血管死亡<sup>[1,2]</sup>。心律失常与心力衰竭、糖尿病和慢性肾脏病患者的预后较差相关<sup>[3]</sup>。目前对心房颤动(atrial fibrillation, AF)和 VT、VF 采用了导管消融和植入式心脏复律装置等的侵入性治疗方法。虽然这些方法可以终止 AF、VT/VF 的发生, 但对这些对心律失常的进一步恶化和/或复发无法起到关键作用。已有一些抗心律失常药物因过量使用或因心脏器质性病变而表现出致心律失常作用。因此目前认为预防心律失常发生是心律失常管理的最佳方法。2 型糖尿病作为心律失常的独立危险因素, 大大增加了心律失常的发生, SGLT2i 通过抑制钠和葡萄糖在肾脏近端小管的重吸收、增加尿糖的排泄而达到降糖作用, 常用的 SGLT2i 包括卡格列净、达格列净、恩格列净<sup>[4]</sup>。然而, 近几年来 SGLT2i 的心脏保护作用已被越来越多的人认可, 研究表明 SGLT2i 可以防止及减少动脉粥样硬化性的心血管疾病和心力衰竭患者住院率及心血管风险。此外, 该类药物还有减重、降血压等作用。鉴于 SGLT2i 对心血管的广泛益处, 推测亦可以降低 AF、VT、VF 等心律失常的风险并且在此理论上进行了多项基础和临床研究。在这篇综述中, 我们将在机制及相关临床研究方面阐述 SGLT2i 的对心律失常的潜在作用。

## 1. SGLT2i 抗心律失常作用机制

大量的实验及临床研究表明, 氧化应激、心肌纤维化和炎症等因素对心血管健康有害, 并可增加心脏对心律失常的易感性。而许多具有抗心律失常作用药物都有有效的抗氧化和抗炎作用<sup>[5]</sup>。最近的研究表明, SGLT2i 也有抗心律失常的作用, 可能通过减轻心肌氧化应激、减轻炎症反应、改善心肌纤维化和血管内皮功能紊乱, 以及促进心肌细胞能量和脂质代谢、维持细胞离子平衡, 改善电重塑、调节自主神经失衡等作用直接或间接影响心律失常的发生<sup>[6]</sup>。

1.1 直接作用心脏受到全身慢性炎症、氧化应激加重、酸中毒、缺氧、微循环障碍等病理条件时可诱发心脏重构, 导致心律失常。动物研究表明, 成纤维细胞异常激活的心肌分泌细胞外基质蛋白, 导致心室功能受损和收缩功能障碍, 促使心脏纤维化, 并导致心律失常的发生, 然而 SGLT2i 可减少氧化应激、心肌纤维化而改善心功能, 增强心肌细胞线粒体的再生及修复能力。心肌慢性炎症时受损组织不能短时间内愈合, 会导致受损组织病理性愈合或者纤维化, Heerspink HJL 等人<sup>[7]</sup>的研究表明, 卡格列净降低血清中炎症因子、肿瘤坏死因子水平, 并且有助于逆转与炎症、细胞外基质纤维化相关的分子过程。此外在一项荟萃分析证实了恩格列通过减少弥漫性心肌纤维化而改善心功能。Xue L 等人<sup>[8]</sup>的研究表明, 达格列净可显著减少介入术后冠心病患者体内的炎症反应、氧化应激从而减少心律失常等心血管不良事件的发生。在 1995 年, Wijffels 等人发现, 在通过植入起搏器建立的山羊房颤模型中, 心房有效折返期随着心房起搏时间的延长而逐渐缩短, 这证

明心电图重塑参与了房颤的过程, 并且心电图重塑导致房颤持续存在或者诱发房颤。Kang 等人发现, SGLT2i 显著减弱了转化生长因子 $\beta$ 诱导的成纤维细胞活化, 减少了心肌纤维化和心肌重构, 并进一步改善了心功能<sup>[9]</sup>。心肌能量代谢变化导致心律失常的发生, SGLT2i 可改善心肌细胞能量代谢。一项研究结果表明, 达格列净减少低氧诱导因子-1 的产生, 通过增加促红细胞生成素的分泌来增加心肌氧供应和代谢能力。除上述因素外, 离子通道重塑是电重塑的基础, SGLT2i 通过调节心肌细胞内外离子浓度、改善离子通道稳态等来实现抗心律失常作用, 在一项动物实验结果显示, 恩格列净可以抑制在高糖环境下小鼠心肌细胞胞质内  $\text{Na}^+$  和  $\text{Ca}^{2+}$  浓度, 通过阻断钠/氢交换通道 1 增加线粒体  $\text{Ca}^{2+}$  的转运, 降低细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  水平来抑制房颤致病因子  $\text{Ca}^{2+}$  相关蛋白的表达及调节心肌  $\text{Ca}^{2+}$  浓度的稳态, 增加 ATP 合成、改善心肌兴奋-收缩耦合、延缓心房重构以保护心功能并减少心律失常的发生, 除外该类药物也可以降低非高糖环境下小鼠心肌细胞 NHE 通量及  $\text{Na}^+$  的浓度。<sup>[10]</sup>

1.2 间接作用 血压及心肌耗氧量的增加可诱发心律失常的发生。高血压患者收缩压升高 20mmHg 时 AF 的风险增加 21%<sup>[11]</sup>。SGLT2i 减少体内  $\text{Na}^+$  浓度可以缓解动脉硬化、激活电压门控钾通道和蛋白激酶 G, 引起血管舒张、降低后负荷, 从而达到降压和保护心脏作用<sup>[12]</sup>。SGLT2i 抑制肾钠和葡萄糖重吸收, 可减少心脏容量负荷, 从而改善心衰患者心功能及心输出量, 从而避免发生各类心律失常。此外, 各类慢性疾病中的交感神经慢性激活可能会引起心律失常的发生。SGLT2i 会抑制交感神经活性、减少血管活性物质的分泌, 从而减少心肌耗氧量改善心功能<sup>[13]</sup>。有研究结果显示, 心包脂肪、心外膜脂肪及其他部位脂肪组织与房颤发病发展相关, 即心力衰竭合并肥胖的患者中 AF 发病率会增加 40% 左右<sup>[13]</sup>。SGLT2i 治疗后体重减轻 1-3KG 引起心外脂肪厚度下降, 适度的减少体重及体脂一定程度上减少心外膜脂肪厚度, 这些与减轻心脏前后负荷作用结合在一起达到更好的改善心功能的目的。然而, SGLT2i 抗心律失常作用机制很复杂, 需要进一步研究。

## 2. SGLT2i 在房性心律失常中的研究

AF、心房扑动(atrial flutter, AFL)是最常见的心律失常。研究数据表明, AF 常与心力衰竭、糖尿病及各类慢性疾病并存并且与这些疾病预后差相关。2 型糖尿病会伴有低级别炎症和氧化应激, 并且与 AF 独立相关<sup>[14]</sup>。最近越来越多的研究证明 SGLT2i 能够减少 AF/AFL 的风险, 即 SGLT2i 治疗后的体重减轻与 2 型糖尿病患者发生新发 AF 的风险较低相关。一项荟萃分析显示, 用 SGLT2i 治疗的 2 型糖尿病患者的心外膜脂肪显著减少, 而心外膜脂肪浸润及其间质纤维化是 AF 的主要发生机制<sup>[15]</sup>。EMPA-REG 结果显示, 与接受二肽基肽酶-2 抑制剂的 2 型糖尿病患者相比接受 SGLT2i 患者新发房颤的风险更低。然而, 一个大型药物警戒数据库强调, 当使用 SGLT2i 以外的药物时, 糖尿病患者 AF 发作更频繁<sup>[16]</sup>。

DECLARE-TIMI58 试验的二次分析中发现,无论基线是否存在心房颤动、冠状动脉性心脏病和心力衰竭等心血管疾病,达格列净可使糖尿病患者新发 AF 和 AFL 的风险降低 19%,重要的是该治疗效果不受年龄、性别、体重、血压及糖化血红蛋白 A1 等房颤相关性因素的影响<sup>[17]</sup>,此外,存在动脉粥样硬化性心血管疾病,多种危险因素或高频病史并不改变房颤/房颤事件的减少。在一篇纳入了 9 项试验的荟萃分析显示,随访时间 4 周至 52 周的 10344 名心力衰竭患者与安慰剂相比,SGLT2i 将 AF 的发生率降低了 37%,AF/AFL 发生率降低了 34%。此外,Tanaka H 等人<sup>[18]</sup>的研究中 SGLT2i 也显著减少了合并 2 型糖尿病的非缺血性心脏病患者新发房颤的发生。在另一项荟萃分析中,Okunrintemi 等人<sup>[19]</sup>认为 AF/AFL 减少可能与 SGLT2i 诱导的尿酸减少和镁增加有关,并且提出 SGLT2i 不仅在 2 型糖尿病患者中,也在其他高危人群中仍减少 AF/FFL 的发作。据 Li 等人的荟萃分析,SGLT2 抑制剂可以显著降低房颤患者发生严重不良事件的可能性(风险比: 0.83; 95%可信区间 0.71 - 0.96)。然而,在 EMPA-REG OUTCOME 试验中,恩格列净组的新发房颤的发生率(2.3%)高于安慰剂组(1.6%)。SGT2i 与房颤之间的关系在不同的研究中仍然是不一致的。

### 3.SGLT2i 在室性心律失常中的研究

通过大规模随机对照临床研究 SGLT2i 可以改善射血分数降低型心力衰竭的恶化和减少心血管死亡。在射血分数降低型心力衰竭中室性心律失常很常见,是导致心力衰竭患者死亡的主要原因之一,植入式心律转复除颤器对心源性猝死的益处足以表明这一点<sup>[20]</sup>。SGLT2i 潜在的改善左心室重塑、自主神经系统活动调节、改善血清及心肌细胞电解质平衡等抗心律失常作用引出了它可能降低室性心律失常风险的假设。Ilyas, F 等人<sup>[21]</sup>的研究结果显示,达格列净治疗 2 周后出现心室异位负荷的减少其表明了早期抗心律失常的益处。DAPA-HF 研究<sup>[22]</sup>的结果表明,与安慰剂相比,服用达格列净的射血分数降低型心力衰竭患者可降低任何严重室性心律失常、心脏骤停或猝死的风险。一项纳入 34 个随机对照研究的荟萃分析结果显示,SGLT2i 类与 2 型糖尿病患者发生房性心律失常和心源性猝死的风险明显降低有关。根据最近发表的一项荟萃分析,SGLT2i 特异性降低 VT 的风险,只有接受恩格列净组发生 VT 的风险较低,因此,SGLT2i 可能会显著地保护心力衰竭患者免受 VT 的影响。从诸多研究结果中可发现 SGLT2i 能降低心律失常的风险,但仍需要进行前瞻性试验来进一步证实 SGLT2i 类药物的抗心律失常作用。

### 4.展望

SGLT2i 保护心脏作用靶点是多样的,它可以通过减少全身炎症反应、氧化应激、稳定体内离子平衡、改善心肌纤维化、改善心肌能量代谢,通过减轻心脏负荷、抑制心室重构、降低血压及减少心肌耗氧量、降低交感神经的活性、减少体脂等的一系列作用降低心律失常的发生和发展。然而,SGLT2i 抗心律失常的作用机制很复杂,并需要进一步研究来证实。大量的临床试验结果表明,SGLT2i 减少了 AF/AFL 和 VT/VF 及心源性猝死等的风险,并为 SGLT2i 在糖尿病、慢性肾脏病和心力衰竭患者中的临床应用提供了进一步有力的证据。但是 SGLT2i 能否作为抗心律失常药物单独应用于无合并症的心律失常患者目前仍缺乏证据。因此 SGLT2i 对心律失常的研究需要进一步开展。

### 参考文献:

- [1]January CT,Wann LS,Calkins H,et al.2019 AHA/ACC/HRS focused update of the 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation:A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society[J].Heart Rhythm,2019,16(8):e66-e93.
- [2]Zeppenfeld K,Tfelt-Hansen J,De Riva M,et al.2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death [J]. Eur Heart J,2022,43(40):3997-4126.
- [3]Mohammad NS, Nazli R, Zafar H,et al.Effects of lipid based Multiple Micronutrients Supplement on the birth outcome of underweight pre-eclamptic women:A randomized clinical trial[J].Pak J Med Sci,2022,38(1):219-26.
- [4]Zelniker T A,Braunwald E. Cardiac and Renal Effects of

Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors in Diabetes: JACC State-of-the-Art Review [J]. J Am Coll Cardiol, 2018, 72(15): 1845-55.

[5]Lawler P R,Bhatt D L,Godoy L C, et al. Targeting cardiovascular inflammation: next steps in clinical translation [J]. Eur Heart J, 2021, 42(1): 113-31.

[6]Fernandes G C,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): 1098-105.

[7]Heerspink HJL, Perco P, Mulder S, et al. Canagliflozin reduces inflammation and fibrosis biomarkers: a potential mechanism of action for beneficial effects of SGLT2 inhibitors in diabetic kidney disease [J]. Diabetologia, 2019, 62(7): 1154-66.

[8]Xue L,Yuan X,Zhang S, et al. Investigating the Effects of Dapagliflozin on Cardiac Function, Inflammatory Response, and Cardiovascular Outcome in Patients with STEMI Complicated with T2DM after PCI [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2021, 2021: 9388562.

[9]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. Can J Cardiol. 2020,36(4):543-553.

[10]Baartscheer A, Schumacher C A, Wüst R C, et al. Empagliflozin decreases myocardial cytoplasmic Na(+) through inhibition of the cardiac Na(+)/H(+) exchanger in rats and rabbits [J]. Diabetologia, 2017, 60(3): 568-73.

[11]Emdin CA, Anderson SG,Salimi-Khorshidi G, et al. Usual blood pressure, atrial fibrillation and vascular risk: evidence from 4.3 million adults [J]. Int J Epidemiol, 2017, 46(1): 162-72.

[12]Sano M. A new class of drugs for heart failure: SGLT2 inhibitors reduce sympathetic overactivity [J]. J Cardiol, 2018, 71(5): 471-6.

[13]Iacobellis G,Gra-Menendez S. Effects of Dapagliflozin on Epicardial Fat Thickness in Patients with Type 2 Diabetes and Obesity [J]. Obesity (Silver Spring), 2020, 28(6): 1068-74.

[14]Cosentino F,Grant P J,Aboyans V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD [J].Eur Heart J, 2020, 41(2): 255-323.

[15]Patel K H K,Hwang T,S Liebers C, et al. Epicardial adipose tissue as a mediator of cardiac arrhythmias [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2022, 322(2): H129-h44.

[16]Bonora B M,Raschi E,Avogaro A, et al. SGLT-2 inhibitors and atrial fibrillation in the Food and Drug Administration adverse event reporting system [J]. Cardiovasc Diabetol, 2021, 20(1): 39.

[17]Zelniker T A,Bonaca M P,Furtado R H M, et al. Effect of Dapagliflozin on Atrial Fibrillation in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: Insights From the DECLARE-TIMI 58 Trial [J]. Circulation, 2020, 141(15): 1227-34.

[18]Tanaka H,Tatsumi K,Matsuzoe H, et al. Association of type 2 diabetes mellitus with the development of new-onset atrial fibrillation in patients with non-ischemic dilated cardiomyopathy: impact of SGLT2 inhibitors [J]. Int J Cardiovasc Imaging, 2021, 37(4): 1333-41.

[19]Okunrintemi V,Mishriky B M,Powell J R, et al. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and atrial fibrillation in the cardiovascular and renal outcome trials [J]. Diabetes Obes Metab, 2021, 23(1): 276-80.

[20]Shen L,Jhund P S,Petrie M C, et al. Declining Risk of Sudden Death in Heart Failure [J]. N Engl J Med, 2017, 377(1): 41-51.

[21]Ilyas F,Jones L,Tee S L, et al. Acute pleiotropic effects of dapagliflozin in type 2 diabetic patients with heart failure with reduced ejection fraction: a crossover trial [J]. ESC Heart Fail, 2021, 8(5): 4346-52.

[22]Curtain J P,Docherty K F,Jhund P S, et al. Effect of dapagliflozin on ventricular arrhythmias, resuscitated cardiac arrest, or sudden death in DAPA-HF [J]. Eur Heart J, 2021, 42(36): 3727-38.