

SGLT2I 在 2 型糖尿病合并心血管疾病中获益机制的研究进展

蔡佳明¹ 纪征²

(1.华北理工大学研究生学院 河北唐山 063000 2.唐山工人医院 河北唐山 063000)

摘要: 钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂(SGLT2I)最初因其抗高血糖活性而被开发用于治疗 2 型糖尿病。然而,越来越多的证据表明, SGLT2I 在 2 型糖尿病合并心血管疾病的领域中除了血糖控制外, 它们还显示出显著的心血管益处。在此, 我们总结了近年来 SGLT2I 在心血管领域的治疗中获益机制的研究进展。

关键词: 钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂; 2 型糖尿病; 心血管获益; 综述

1. 糖尿病与心血管疾病

糖尿病是心血管疾病最重要的合并疾病, 超过 90% 的糖尿病患者为 2 型糖尿病, 表现为胰腺 β 细胞功能障碍和胰岛素抵抗^[1]。心血管疾病是 2 型糖尿病患者的主要致死和致残病因。2 型糖尿病(T2DM)患者因并发动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)、心力衰竭(HF)、肾脏疾病而使发生主要不良心血管事件(MACE)的风险增加^[2]。管理 2 型糖尿病通常需要使用多种抗糖尿病药物, 这可能出现药物剂量增多和不良事件发生率增加等挑战^[3]。为了维持 2 型糖尿病患者的血糖控制, 强化治疗可能是必要的, 在临床治疗时必须考虑同时对合并症心血管疾病有临床益处的治疗方案^[4]。许多病理学和流行病学研究的数据揭示, 糖尿病是心血管疾病(CVD)的一项独立危险因素和前兆, 约有 65% 的糖尿病患者的死因是心血管疾病(CVD)。此外, 患有糖尿病并发心血管疾病(CVD)的患者的发病率和死亡率通常比没有糖尿病的 CVD 患者更差^[5]。近年来, 钠-葡萄糖协同转运蛋白(sodium-glucose co-transporter, SGLT)-2 抑制剂已被广泛应用于临床, 作为一种新型的口服降糖药物。越来越多的证据表明, 这类降糖药物不仅可以有效地降低血糖, 还可以显著降低患者的心血管疾病(CVD)风险, 并且具有良好的安全性。本文着重综述 SGLT2I 对糖尿病合并心血管疾病患者治疗获益方面的相关机制。

2. SGLT2I 的作用机制

人体内有两种主要的钠糖转运体:SGLT1 和 SGLT2。SGLT2 共转运蛋白几乎只存在于肾组织中, SGLT2 作为高容量、低亲和力的转运蛋白, 在近曲肾小管中负责过滤后血浆葡萄糖 90% 以上的重吸收。SGLT2 抑制剂以强选择性的方式抑制转运蛋白, 阻止肾脏对过滤后的葡萄糖和钠的重吸收, 降低高血糖, 促进葡萄糖在尿中的排泄^[6]。SGLT2I 这一类药物不同于其他降糖药物增强 β 细胞活性、胰岛素敏感性和组织葡萄糖摄取的三位一体的靶向性, 这类药物既对胰岛素的分泌和改善胰岛素受体的敏感性没有负面作用, 又对葡萄糖的吸收和储存利用没有影响^[7], 不仅作用机制独特, 而且在降低心血管风险和慢性肾脏疾病进展方面具有额外的多效性作用。

3. SGLT2I 在心血管疾病获益的证据

EMPA-REG OUTCOME 试验是第一个将 SGLT2I 抑制剂用于临床检验心血管有效性和安全性的试验, 该实验将 7020 名 T2DM 和心血管高危患者随机分配给恩格列净或安慰剂^[8]。实验成果显示, 使用恩格列净能够使心脏病患者的心血管疾病致死

率降低 38%;同时, 该药物还能有效地降低心力衰竭的入院几率达 35%。此外, 恩格列净还有助于整体上降低患者的总死亡率至 32%。同样值得注意的是, 恩格列净还可以明显减少心肌梗死的发生率及并发症的住院治疗次数^[9]。无论哪一种抗糖尿病药物作为试验治疗背景, 总体试验结果都是近乎一致的。此外 EMPEROR-Reduced 恩格列净与安慰剂的对比试验, 在 3730 名 HFrEF (EF < 40%) 和 NYHA II - IV 级患者中, 恩格列净将心血管死亡或 HF 住院的风险降低了 25%, 绝对风险降低了 5.3%, 首次和总 HF 住院次数的风险分别降低了 31% 和 30%^[10]。在对 DAPA-HF 和 EMPEROR-Reduced 的研究中发现, 使用 SGLT2I (如达格列净或者恩格列净)可以有效地减少总死亡率 13%、心血管死亡率 14%、第一次心脏病发作入院的风险下降了 26%、心血管疾病导致的再次入院的可能性降低了 25%, 并且恩格列净和达格列净的使用效果并无显著差别^[11]。

4. SGLT2I 在心血管疾病获益的机制

4.1 SGLT2I 与心力衰竭

心肌成纤维细胞表型和功能是心力衰竭最重要的因素之一。SGLT2I 对于心脏的抗纤维化作用已在糖尿病啮齿动物模型中得到广泛研究。这些有益作用似乎与血压或血糖控制的变化无关。恩格列净已被证明通过抑制糖尿病 KK-Ay 小鼠的 TGF- β /Smad 通路和激活 Nrf2/ARE 信号传导来改善心肌纤维化^[12]。更详细地说, 恩格列净降低了糖尿病小鼠心肌中 TGF- β 1、Smad1、Smad2 和 Smad3 以及 I 型和 III 型胶原的水平。此外, 达格列净还通过最小化促纤维化生长因子 (TGF- β 1、CTGF、PDGF) 升高和 STZ 诱导的 T1DM 大鼠左心室 ECM 重塑而具有心脏保护作用。因此, 我们可以认为 SGLT2I 对心肌成纤维细胞表型和功能具有直接有益的影响, 进而改善心脏功能。

4.2 SGLT2I 与心肌梗死

心肌梗死的心肌损伤主要由两种不同的原因引起。首先, 急性缺血会导致危险区域内的能量消耗和梗死区域内不可逆的坏死细胞损伤。随后, 急性心肌梗死会导致神经体液反应, 主要源于肾素-血管紧张素-醛固酮系统失去控制的提升和交感神经系统的启动。这两个过程都会导致心肌重塑, 最终也会影响心脏的非缺血区域。心肌梗死后, 氧化应激可能在左心室重构和衰竭的进展中发挥重要作用。活性氧可导致心肌收缩功能障碍和结构损伤。SGLT2I 的心脏保护作用可以直接调节 KBs 和脂肪酸进入心脏后, 在心肌细胞中的氧化。SGLT2I 的间接作用是通过抑制肾小管中的转运蛋白来降低血压, 从而导致通过尿液

排出体液的增加,并增强肝脏中酮体(KBs)和脂肪酸的合成。Paolisso 等人在第一项旨在研究 SGLT2I 治疗对诊断为 AMI 的糖尿病患者的保护作用的人类研究中,发现接受 SGLT2I 的 T2DM 合并 AMI 患者与接受其他药物的患者相比,表现出显著降低的炎症反应和更小的梗死面积,Andreadou 等人^[13]发现,恩格列净通过降低 iNOS 表达和随后的脂质过氧化,改善了心肌功能,缩小了梗死面积,并促进了氧化还原调节,这说明该作用激活了 STAT3 的抗氧化和抗炎特性。因此,我们可以认为 SGLT2I 对于心肌梗死后的炎症、氧化应激有抑制作用,进而改善心脏功能的预后。

4.2 SGLT2I 与心律失常

在各种器质性心脏病的初期和加重阶段,随着心肌细胞及组织形态的变化,心脏电功能的损害也已经开始出现。因此心室重塑和电重构是心律失常的重要病理生理基础。从发生层次的角度来看,心脏电重构可以被细分为四个部分:离子通道重构、心肌细胞电重构、心肌组织电重构和特殊的传导系统电重构。Santos-Gallego 等^[14]在研究因结扎前降支而引发的心力衰竭猪模型的过程中指出,SGLT2I 能够降低心肌对于葡萄糖的使用率,同时提高酮体、自由脂肪酸和支链氨基酸的摄入与使用效率,这有助于转变心肌的能源消耗模式,优化左心室结构,并在心肌组织的电重构方面有效地防止了心律失常的发生。由于心肌细胞的电重构和特定的传导系统的电重构可能会造成电流传输能力的减弱、心室的不正常去极化以及 QRS 波群的时间延长的结果,因此容易引发心律失常的产生^[15]。此外,在针对高脂喂养的代谢综合征小鼠模型的研究^[16]中也发现了这样的现象,即恩格列净治疗小组中的心电图 QT 间隔显著缩短,并且经过免疫组化分析证实,恩格列净处理过的老鼠之间的连接蛋白质表达水平有所下降,暗示着 SGLT2I 可能是通过降低连接蛋白质来达到预防心律失常的目的。最近的研究表明,达格列净可以增强腺苷酸激活蛋白的功能并减低心肌成纤维细胞中的 NHE-1mRNA 水平。另外,恩格列净也能够抑制 caMKII 的活动和其引发的肌质网钙流出,进而提升人类及心脏衰竭小鼠的心肌细胞对钙的吸收与收缩力^[17]。这意味着 SGLT2I 可以在离子通道电重塑层面保持细胞内离子的稳定状态,以防止心律异常发生。

4.4 SGLT2I 与高血压

一项荟萃分析中指出,使用 SGLT2I 可以有效地提升 2 型糖尿病病人的血液浓度并减低血浆含量,这有助于降低他们的血压水平。这种药物通过阻止肾小管上皮细胞表面的 SGLT2 受体的功能来实现这一效果,它能限制了肾小管对血糖和钠离子的再摄取能力,同时增加了这些物质的排放,使得尿液产生量的增长非常明显^[6]。另外,有项研究也表明,血管紧张素 II 可以通过增强 SGLT2 mRNA 的生成,进一步刺激 SGLT2 蛋白质的生产,这就促使了醛固酮的释放,同时也提高了肾脏对钠离子和葡萄糖的重新吸纳的能力,最终引发血压上升^[6]。SGLT2I 可能通过抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统,从而降低血压,使血压保持平稳。一项研究发现,SGLT2I 能够有效地减弱交感神经系统的作用,从而减少血液中介感神经活化物质的释放,并能

减轻心脏肌肉细胞受到的直接伤害及消耗氧气的情况,这有助于维护正常的生理状态^[15]。

4.5 SGLT2I 与动脉硬化

肥胖、血脂异常、高血糖和高血压等代谢特征是动脉粥样硬化的独立危险因素^[19]。这些代谢紊乱可导致内皮功能障碍、氧化应激、炎症和自噬损伤,参与斑块的形成和动脉粥样硬化的发病机制^[20]。SGLT2I 的潜在机制可能与保护内皮功能、抗氧化应激、抗炎以及维持基础自噬和适应性自噬有关。内皮细胞、血管平滑肌细胞和单核/巨噬细胞是动脉粥样硬化斑块形成过程中的重要细胞。在内皮细胞细胞遭遇破坏时,较多的脂质和脂蛋白会积聚在内皮下基质中,激发炎症反应。随后单核细胞/巨噬细胞表达促炎细胞因子,血管平滑肌细胞分泌促纤维化因子,加剧炎症反应的过程,使更多的脂质和脂蛋白的积累,形成坏死核心。血小板会聚集形成血栓,最终形成动脉粥样硬化斑块。SGLT2I 通过抑制炎症细胞诱导的内皮细胞中活性氧(ROS)的生成来恢复 NO 的生物利用度,从而使内皮 NOS 磷酸化改善主动脉僵硬和血管舒张^[21],维持内皮细胞的稳定性。

5. 展望

现阶段,暂时还未出现其他降糖药物可以和 SGLT2I 一样,对于糖尿病患者的心血管方面有诸多的获益效果,SGLT2I 对于心血管的保护作用,不仅仅是通过降糖、降压、降低身体质量,还可以有效地对抗炎症反应、清除自由基从而减缓了动脉硬化的进程、改善心肌及内皮细胞结构和功能等作用。2019 年欧洲心脏病学会/欧洲糖尿病研究学会指南中推荐,对于 T2DM 伴动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)患者或高危、极高危心血管风险的患者,可应用 SGLT2I 以减少 MACE 事件和降低死亡风险。2023 年欧洲心脏病学会心衰指南中推荐,SGLT2I 成为覆盖全射血分数的心衰治疗药物。随着基础研究和循证证据的不断完善,SGLT2I 在心血管疾病中的作用机制将进一步明朗,为合并糖尿病的心血管疾病患者的临床治疗带来新曙光。

参考文献:

- [1]Diabetes Atlas. <https://diabetesatlas.org/>. Accessed 22 September 2022.
- [2]Chatterjee S, Khunti K, Davies MJ. Type 2 diabetes. *The Lancet*. 2017 Jun;389(10085):2239 - 51
- [3]The study conducted by Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. investigated the effects of dapagliflozin on cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. The results were published in the *New England Journal of Medicine* in 2019, with a reference to the article being 380(4):347 - 57.
- [4]Leiter LA, Cefalu WT, de Bruin TWA, Gause-Nilsson I, Sugg J, Parikh SK. Dapagliflozin added to usual care in individuals with type 2 diabetes mellitus with preexisting cardiovascular disease: a 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study with a 28-week extension. *J Am Geriatr Soc*. 2014;62(7):1252 - 62.
- [5]Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL, et al. The American Heart Association's Circulation of 1999, pages 1134-1146, presents a

statement for healthcare professionals.

[6]Hummel CS, Lu C, Loo DDF, Hirayama BA, Voss AA, Wright EM. Glucose transport by human renal Na⁺/D-glucose cotransporters SGLT1 and SGLT2. *Am J Physiol-Cell Physiol.*(2011) 300:14 - 21. doi:10.1152/AJPCELL.00388.2010/ASSET/IMAGES/LARGE/ZH00011164920007.JPEG

[7]In the article "Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for diabetes mellitus: exploring cardiovascular and kidney effects, potential mechanisms, and clinical applications" by Heerspink HJ, Perkins BA, Fitchett DH, Husain M, and Cherney DZ, the authors delve into the use of these inhibitors for the treatment of diabetes mellitus. The study also examines the possible mechanisms behind their effects and explores their clinical applications. This research was published in *Circulation* in the year 2016, within the volume 134 and issue 10, encompassing pages 752 to 772. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021887>.

[8]The authors of this study are Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, and Mattheus M.

[9]McGuire DK, Zinman B, Inzucchi SE, Wanner C, Fitchett D, Anker SD, Pocock S, Kaspers S, George JT, von Eynatten M, Johansen OE, Jamal W, Mattheus M, Elsassner U, Hantel S, Lund SS. Effects of empagliflozin on first and recurrent clinical events in patients with type 2 diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease: a secondary analysis of the EMPA-REG OUTCOME trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020;8:949 - 959

[10]The authors of the EMPEROR-Reduced Trial were Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, Januzzi J, Verma S, Tsutsui H, Brueckmann M, Jamal W, Kimura K, Schnee J, Zeller C, Cotton D, Bocchi E, Bohm M, Choi DJ, Chopra V, Chuquiure E, Giannetti N, Janssens S, Zhang J, Gonzalez Juanatey JR, Kaul S, Brunner-La Rocca HP, Merkely B, Nichols SJ, Perrone S, Pina I, Ponikowski P, Sattar N, Senni M, Seronde MF, Spinar J, Squire I, Taddei S, Wanner C, and Zannad F. The outcomes of heart failure with empagliflozin in both cardiovascular and renal areas were reported in the *National Journal Med* 2020, 383:1413-1424.

[11]A meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and EMPEROR-Preserved trials was conducted to evaluate the effects of SGLT2 inhibitors in patients suffering from heart failure with reduced ejection fraction. The authors of the study were Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Brueckmann M, Ofstad AP, Pfarr E, Jamal W, and Packer M. In 2020, *Lancet* published a study on DAPA-HF trials, spanning pages 819 to 829.

[12]Li, C.; Zhang, J.; Xue, M.; Li, X.; Han, F.; Liu, X.; Xu, L.; Lu, Y.; Che

ng, Y.; Li, T. The inhibition of SGLT2 by empagliflozin was found to reduce myocardial oxidative stress and fibrosis in diabetic mice hearts, as reported in *Cardiovasc. Diabetol.* (2019, 18, 15).

[13]Uchihashi M, Hoshino A, Okawa Y et al. Cardiac-specific Bdh1 overexpression ameliorates oxidative stress and cardiac remodeling in pressure overload-induced heart failure. *Circ. Heart Fail.* 10(12), e004417 (2017).

[14]Linhart M, Doltra A, Acosta J, et al. Ventricular arrhythmia risk is associated with myocardial scar but not with response to cardiac resynchronization therapy [J]. *Europace*, 2020, 22(9): 1391-1400.

[15]Pei J, Li N, Gao Y, et al. The J wave and fragmented QRs complexes in inferior leads associated with sudden cardiac death in patients with chronic heart failure [J]. *Europace*, 2012, 14(8): 1180-1187.

[16]Jhuo SJ, Liu IH, Tasi WC, et al. Characteristics of ventricular electrophysiological substrates in metabolic mice treated with empagliflozin [J]. *Int J Mol Sci* 2021, 22(11):6105.

[17]Lin DJ, Lee WS, Chen YC, et al. The link between abnormalities of calcium handling proteins and catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia [J]. *Tzu Chi Med J*, 2021, 33(4): 323-331.

[18]Empagliflozin, as demonstrated by Mustroph J, Wagemann and Lucht CM et al., has been found to reduce Ca/calmodulin-dependent kinase activity in ventricular cardiomyocytes isolated [J], according to *ESC Heart Fail* (2018), 5(4):642-648. A novel medication category for heart failure, SGLT2 inhibitors, can decrease excessive sympathetic activity, according to a study titled "A new class of drugs for heart failure: SGLT2 inhibitors reduce sympathetic overactivity" by Sano M. (2018).

[19]Aboonabi, A.; Meyer, R.R.; Singh, I. The association between metabolic syndrome components and the development of atherosclerosis. *J. Hum. Hypertens.* 2019, 33, 844 - 855.

[20]Xu, J.; Kitada, M.; Ogura, Y.; Koya, D. The association between autophagy and the features of metabolic syndrome in the development of atherosclerosis is examined in this study. *Cell Dev. Biol.* 2021, 9, 641852.

[21]Sayour, A.A.; Korkmaz-İcöz, S.; Loganathan, S.; Ruppert, M.; Sayour, V.N.; Oláh, A.; Benke, K.; Brune, M.; Benke, R.; Horváth, E.M. The article titled "Acute administration of canagliflozin provides protection against myocardial ischemia-reperfusion injury in non-diabetic male rats and improves endothelium-dependent vasorelaxation" was published in the *Journal of Translational Medicine* in 2019 (Vol. 17, p. 127).