



• 新进展 •

(扫描二维码查看原文)

钠 – 葡萄糖协同转运体 2 抑制剂改善糖尿病患者心血管疾病预后机制的研究进展

汪俊逸，徐子辉，高凌

【摘要】 钠 – 葡萄糖协同转运体 2 (SGLT2) 抑制剂虽然已广泛应用于糖尿病、心脏病、肾脏病等疾病的治疗，但其具体的作用机制并不完全明确。本文以 SGLT2 抑制剂作用于自主神经系统的病理生理机制为背景，从心血管自主神经角度对相关基础研究和临床研究进行综述，发现 SGLT2 抑制剂可通过调节自主神经功能改善糖尿病患者心血管疾病预后，而这种作用机制可能是通过中枢神经系统介导的。

【关键词】 糖尿病；糖尿病神经病变；钠 – 葡萄糖协同转运体 2；交感神经系统

【中图分类号】 R 587.1 R 587.25 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2022.00.005

汪俊逸，徐子辉，高凌. 钠 – 葡萄糖协同转运体 2 抑制剂改善糖尿病患者心血管疾病预后机制的研究进展 [J]. 实用心脑肺血管病杂志, 2022, 30 (1) : 137-140. [www.sxnf.net]

WANG J Y, XU Z H, GAO L. Mechanism research progress of sodium–glucose cotransporter 2 inhibitors in improving the prognosis of cardiovascular diseases in diabetic patients [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2022, 30 (1) : 137-140.

Mechanism Research Progress of Sodium–glucose Cotransporter 2 Inhibitors in Improving the Prognosis of Cardiovascular Diseases in Diabetic Patients WANG Junyi, XU Zihui, GAO Ling

Department of Neonatology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China

Corresponding author: GAO Ling, E-mail: linggao@whu.edu.cn

【Abstract】 Although sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors have been widely used in diabetes, cardiology and nephrology, but the specific mechanisms are still poorly understood. Based on the pathophysiological mechanism of SGLT2 inhibitors acting on autonomic nervous system, this review summarizes the relevant basic research and clinical research from the perspective of cardiovascular autonomic nervous, and finds that SGLT2 inhibitors improves the prognosis of cardiovascular disease in diabetic patients by regulating the function of autonomic nervous, and this mechanism may be mediated by central nervous system.

【Key words】 Diabetes mellitus; Diabetic neuropathies; Sodium–glucose cotransporter 2; Sympathetic nervous system

随着罗格列酮事件 [一项多中心随机对照试验结果表明，罗格列酮会增加2型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 患者心力衰竭患病风险^[1]] 持续发酵，2009年起所有新型药物需提供心血管安全证明，才能获得美国食品药品监督管理局批准上市。在2012—2015年间，欧洲药品管理局和美国食品药品监督管理局批准了3种钠–葡萄糖协同转运体 2 (sodium glucose cotransporter 2, SGLT2) 抑制剂，其中达格列净、卡格列净和恩格列净常用于治疗T2DM。早期安慰剂对照研究结果表明，SGLT2抑制剂除可降低血糖外，还可一定程度降低体质量和血压，患者总体耐受性良好^[2]。为应对美国食品药品监督管理局的要求，药品生产厂家对SGLT2抑制剂开展了为期多年的大规模随机临床对照试验，结果显示，SGLT2抑制剂如达格列净^[3]、卡格列净^[4]、恩格列净^[5]不仅不会增加T2DM患者心血管疾病发生风险，且被证实可改善

患者心血管结局，且这种效果可能独立于降糖疗效之外，这引发了研究者们对这类药物更多的思考。

早期研究发现，慢性心力衰竭与自主神经功能障碍密切相关，而自主神经功能障碍可采用心率变异性进行量化，进而有效识别高死亡风险人群^[6]。最近一项EMBODY试验^[7]结果表明，STLG2抑制剂可改善T2DM合并心肌梗死患者心率变异性参数。受这一试验结果启发，本文结合既往文献就SGLT2抑制剂和自主神经相互作用的机制进行综述，从一个新的角度阐述了SGLT2抑制剂改善糖尿病患者心血管疾病预后的可能机制。

1 SGLT2 抑制剂对患者心血管保护作用的可能机制

有研究表明，SGLT2抑制剂可改善患者心血管疾病预后^[3, 8-9]。既往研究提出了SGLT2抑制剂心血管保护作用的可能机制包括减轻体质量、利尿、减少血浆容量、升高血细胞比容、降低血压、增高酮体水平^[10-12]；此外，其抗炎、抗氧化应激作用也得以证实^[13-16]。有研究表明，SGLT2抑制剂可通过利尿作用而降低血压及动脉僵硬度，进而降低心脏负

荷^[17]，但后续研究认为 SGLT2 抑制剂的降压或利尿作用与其心脏保护机制并无联系^[18]。可见 SGLT2 抑制剂心脏保护机制的主流学说（利尿作用）并未得到广泛认可。另有研究者们在 SGLT2 抑制剂的临床使用中发现，与传统降压药相比，SGLT2 抑制剂虽可降低 T2DM 患者血压，但患者并未出现代偿性心率增快，推测 SGLT2 抑制剂的利尿作用并不会激活神经体液因子，还可能会抑制交感神经兴奋^[19]。之后临床研究逐渐将焦点聚集在 SGLT2 抑制剂与糖尿病自主神经病变这一方向。

糖尿病自主神经病变是糖尿病常见的微血管并发症，是由交感神经纤维和副交感神经纤维损伤引起，可累及心血管、消化、泌尿生殖等多系统功能，患者主要临床表现为直立性低血压、腹胀、腹泻与便秘交替出现、排尿困难等，其病理生理机制包括晚期糖基化终末产物、活性氧、促炎细胞因子过度生成等^[20]。自主神经功能障碍在糖尿病、心力衰竭患者中普遍存在，可增高患者死亡风险^[21-22]。传统降糖药物治疗 T2DM 并自主神经病变的疗效甚微^[23]，而 SGLT2 抑制剂给糖尿病自主神经病变患者提供了可能。

1.1 SGLT2 抑制剂与自主神经病变关系的基础研究 对神经源性高血压（BPH/2J）小鼠使用 6-羟基多巴胺进行化学去肾神经支配术后发现，小鼠肾脏 SGLT2 蛋白表达水平降低^[24]。对行单肾切除术的 25 周龄糖尿病大鼠进行肾交感神经去除术，结果显示，大鼠术后葡萄糖代谢和胰岛素敏感性均有所改善，肾脏 SGLT2 蛋白表达水平降低^[25]。高脂饮食诱导的肥胖小鼠接受肝迷走神经切断术（手术组）或假手术，而后继续用含有 SGLT2 抑制剂的高脂饮食进行喂养，结果发现，两组小鼠脂肪含量均有所减少，但假手术小鼠脂肪含量较手术组减少更多^[26]，表明肝迷走神经可能参与了 SGLT2 抑制剂的作用通路。去甲肾上腺素可以诱导人近端肾小管上皮细胞表达 SGLT2 蛋白，并促进 SGLT2 向细胞表面移位^[27]。用达格列净喂养射血分数保留的心力衰竭模型猪 9 周，结果显示，与安慰剂组相比，达格列净喂养组猪酪氨酸羟化酶和去甲肾上腺素水平降低^[28]。上述研究均可表明自主神经病变可影响 SGLT2 蛋白表达，故 SGLT2 抑制剂可调控自主神经功能。

用达格列净喂养 C57BL/6 小鼠 2 h 后取脑组织标本进行免疫组化检查，结果发现 SGLT2 蛋白在小鼠大脑多个区域表达，特别是自主神经系统调控的相关区域^[29]。c-Fos 是一种原癌基因，其表达的蛋白被认为是一种神经元活动的标志物^[30]。动物实验结果显示，相对于安慰剂组，小鼠脑干部分从端脑到尾侧的自主神经区域的 c-Fos 蛋白表达水平升高^[31]。表明 SGLT2 抑制剂可以通过影响中枢神经系统而调控自主神经功能。

1.2 SGLT2 抑制剂与自主神经病变的临床研究 早期一项个案报道 1 例慢性心力衰竭并糖尿病的日本患者服用伊格列净 1 年后发现，其体质量减轻，脑钠肽水平下降，但心力衰竭症状有所改善，间-碘苯胍心肌显像显示交感神经功能较前改善^[32]。EMBODY 试验^[7]选取急性心肌梗死并 T2DM 患者作为研究对象，随机分为安慰剂组（口服安慰剂 24 周）和试验组（口服恩格列净 24 周），结果显示，安慰剂组患者治疗前后心率变异性参数并无统计学差异；试验组患者治疗后

全部窦性 RR 间期的标准差（standard deviation of all sinus RR intervals, SDNN）、每 5 min 窦性 RR 间期均值标准差（standard deviation of the average normal-to-normal intervals, SDANN）、相邻 NN 间期差值的平方和均值的均方根（root-mean-square of successive difference of NN intervals, rMSSD）、高频功率（high frequency power, HF）、低频功率（low frequency power, LF）、LF/HF 较治疗前改善，心率震荡明显改善；两组间 - 碘苯胍心肌显像显示患者交感神经功能均有所改善。说明 SGLT2 抑制剂可以改善糖尿病自主神经病变患者的自主神经功能。

EMPA-HEART CardioLink-6 随机临床试验^[33]对 66 例冠心病合并糖尿病患者进行了为期 6 个月的随访，记录口服恩格列净（试验组）和安慰剂（安慰剂组）患者基线和治疗后 6 个月的 24 h 动态心电图，结果显示，安慰剂组患者较试验组 SDNN、SDANN 有所增加，两组患者其他心率变异性参数并无统计学差异；此外，试验组、安慰剂组患者组内和组间心率比较差异无统计学意义。另一项临床试验以接受二甲双胍单药治疗的 T2DM 患者为研究对象，将其随机分为两组，分别口服达格列净 5 mg/d 或格列美脲 2 mg/d 持续治疗 4 周，滴定剂量逐渐增加至达格列净 10 mg/d 或格列美脲 4 mg/d 并持续治疗 8 周，之后停用 2 周，之后再分别接受其他药物继续治疗 12 周，确保患者血糖最终维持在同一水平，结果显示，两组心率变异性参数及心血管自主反射试验结果比较无统计学差异^[34]。可见 SGLT2 抑制剂对糖尿病患者自主神经功能并无较大影响。上述临床试验结果不一致的原因可能与纳入研究对象不一致、自主神经功能评判方法不同有关。传统的心血管自主反射试验通过深呼吸、Valsalva 动作和姿势改变的心率反应时间差异来评估心血管副交感神经功能，而心血管交感神经功能可通过站立位血压变化情况进行评估，但这些方法受混杂因素的影响较大。另外，用心率变异性时域分析数据评估自主神经功能更加精确^[35]，但心率变异性参数对自主神经功能的评估效能尚存在争议。

综上，SGLT2 抑制剂对于自主神经功能障碍严重的糖尿病患者可能更有效，但这需要更多的研究数据来进一步证实。

2 小结

交感神经系统和副交感神经系统的调节失衡会增加心血管疾病发生风险，而交感神经活动主要由来自肾脏的传入信号进行调节，肾脏则由化学感受器和压力感受器支配，并向大脑发送信号。由于近端小管中葡萄糖的过度重吸收参与肾传入神经的激活，导致中枢交感神经过度激活，使心脏、血管和肾脏的传出交感神经流出增加，而 SGLT2 抑制剂可通过调节自主神经功能改善糖尿病患者心血管疾病预后，而这种作用机制可能是通过中枢神经系统介导的。

作者贡献：汪俊逸进行文章的构思与设计，文献/资料的收集、整理，撰写及修订论文；汪俊逸、徐子辉进行文章的可行性分析；汪俊逸、高凌负责文章的质量控制及审校；高凌对文章整体负责，监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] HOME P D, POCOCK S J, BECK-NIELSEN H, et al. Rosiglitazone

- evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial [J]. Lancet, 2009, 373 (9681): 2125–2135. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60953-3.
- [2] BRAUNWALD E. SGLT2 inhibitors: the statins of the 21st century [J]. Eur Heart J, 2021; ehab765. DOI: 10.1093/euroheartj/ehab765.
- [3] MCMURRAY J J V, SOLOMON S D, INZUCCHI S E, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction [J]. N Engl J Med, 2019, 381 (21): 1995–2008. DOI: 10.1056/NEJMoa1911303.
- [4] KOSIBOROD M, LAM C S P, KOHSAKA S, et al. Cardiovascular events associated with SGLT-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs: the CVD-REAL 2 study [J]. J Am Coll Cardiol, 2018, 71 (23): 2628–2639. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.03.009.
- [5] ZINMAN B, WANNER C, LACHIN J M, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes [J]. N Engl J Med, 2015, 373 (22): 2117–2128. DOI: 10.1056/nejmoa1504720.
- [6] NOLAN J, BATIN P D, ANDREWS R, et al. Prospective study of heart rate variability and mortality in chronic heart failure: results of the United Kingdom heart failure evaluation and assessment of risk trial (UK-heart) [J]. Circulation, 1998, 98 (15): 1510–1516. DOI: 10.1161/01.cir.98.15.1510.
- [7] SHIMIZU W, KUBOTA Y, HOSHIKA Y, et al. Effects of empagliflozin versus placebo on cardiac sympathetic activity in acute myocardial infarction patients with type 2 diabetes mellitus: the EMBODY trial [J]. Cardiovasc Diabetol, 2020, 19 (1): 148. DOI: 10.1186/s12933-020-01127-z.
- [8] ZINMAN B, LACHIN J M, INZUCCHI S E. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes [J]. N Engl J Med, 2016, 374 (11): 1094. DOI: 10.1056/NEJMc1600827.
- [9] NEAL B, PERKOVIC V, MAHAFFEY K W, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes [J]. N Engl J Med, 2017, 377 (7): 644–657. DOI: 10.1056/NEJMoa1611925.
- [10] COWIE M R, FISHER M. SGLT2 inhibitors: mechanisms of cardiovascular benefit beyond glycaemic control [J]. Nat Rev Cardiol, 2020, 17 (12): 761–772. DOI: 10.1038/s41569-020-0406-8.
- [11] ZELNIKER T A, BRAUNWALD E. Mechanisms of cardiorenal effects of sodium–glucose cotransporter 2 inhibitors: JACC state-of-the-art review [J]. J Am Coll Cardiol, 2020, 75 (4): 422–434. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.11.031.
- [12] BELL R M, YELLON D M. SGLT2 inhibitors: hypotheses on the mechanism of cardiovascular protection [J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2018, 6 (6): 435–437. DOI: 10.1016/S2213-8587(17)30314-5.
- [13] STORGAARD H, GLUUD L L, BENNETT C, et al. Benefits and harms of sodium–glucose co-transporter 2 inhibitors in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis [J]. PLoS One, 2016, 11 (11): e0166125. DOI: 10.1371/journal.pone.0166125.
- [14] VALLON V, GERASIMOVA M, ROSE M A, et al. SGLT2 inhibitor empagliflozin reduces renal growth and albuminuria in proportion to hyperglycemia and prevents glomerular hyperfiltration in diabetic Akita mice [J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2014, 306 (2): F194–204. DOI: 10.1152/ajprenal.00520.2013.
- [15] XU L, NAGATA N, NAGASHIMADA M, et al. SGLT2 inhibition by empagliflozin promotes fat utilization and browning and attenuates inflammation and insulin resistance by polarizing M2 macrophages in diet-induced obese mice [J]. EBioMedicine, 2017, 20: 137–149. DOI: 10.1016/j.ebiom.2017.05.028.
- [16] 魏云杰, 王俊峰, 程飞, 等. 卡格列净治疗女性糖尿病伴射血分数降低的心力衰竭患者的临床疗效及其作用机制研究 [J]. 实用心脑肺血管病杂志, 2020, 28 (9): 26–29, 39. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2020.09.006.
- [17] WEI Y J, WANG J F, CHENG F, et al. Clinical effect and mechanism of canagliflozin in the treatment of female patients with diabetes complicated with heart failure with reduced ejection fraction [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2020, 28 (9): 26–29, 39. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2020.09.006.
- [18] LYTVYN Y, BJORNSTAD P, UDELL J A, et al. Sodium glucose cotransporter-2 inhibition in heart failure: potential mechanisms, clinical applications, and summary of clinical trials [J]. Circulation, 2017, 136 (17): 1643–1658. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030012.
- [19] KUSAKA H, KOIBUCHI N, HASEGAWA Y, et al. Empagliflozin lessened cardiac injury and reduced visceral adipocyte hypertrophy in prediabetic rats with metabolic syndrome [J]. Cardiovasc Diabetol, 2016, 15 (1): 157. DOI: 10.1186/s12933-016-0473-7.
- [20] DUQUE A, MEDIANO M F F, DE LORENZO A, et al. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: Pathophysiology, clinical assessment and implications [J]. World J Diabetes, 2021, 12 (6): 855–867. DOI: 10.4239/wjd.v12.i6.855.
- [21] JIA G H, HILL M A, SOWERS J R. Diabetic cardiomyopathy: an update of mechanisms contributing to this clinical entity [J]. Circ Res, 2018, 122 (4): 624–638. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.311586.
- [22] FLORAS J S. Sympathetic nervous system activation in human heart failure: clinical implications of an updated model [J]. J Am Coll Cardiol, 2009, 54 (5): 375–385. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.03.061.
- [23] ANG L, DILLON B, MIZOKAMI-STOUT K, et al. Cardiovascular autonomic neuropathy: a silent killer with long reach [J]. Auton

- Neurosci, 2020, 225: 102646.DOI: 10.1016/j.autneu.2020.102646.
- [24] HERAT L Y, MAGNO A L, RUDNICKA C, et al. SGLT2 inhibitor-induced sympathoinhibition: a novel mechanism for cardiorenal protection [J]. JACC Basic Transl Sci, 2020, 5 (2): 169–179.DOI: 10.1016/j.jabts.2019.11.007.
- [25] RAFIQ K, FUJISAWA Y, SHERAJEE S J, et al. Role of the renal sympathetic nerve in renal glucose metabolism during the development of type 2 diabetes in rats [J]. Diabetologia, 2015, 58 (12): 2885–2898.DOI: 10.1007/s00125-015-3771-9.
- [26] SAWADA Y, IZUMIDA Y, TAKEUCHI Y, et al. Effect of sodium–glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibition on weight loss is partly mediated by liver–brain–adipose neurocircuitry [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2017, 493 (1): 40–45.DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.09.081.
- [27] MATTHEWS V B, ELLIOT R H, 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. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001434.
- [28] ZHANG N N, FENG B, MA X X, et al. Dapagliflozin improves left ventricular remodeling and aorta sympathetic tone in a pig model of heart failure with preserved ejection fraction [J]. Cardiovasc Diabetol, 2019, 18 (1): 107.DOI: 10.1186/s12933-019-0914-1.
- [29] NGUYEN T, WEN S, GONG M, et al. Dapagliflozin activates neurons in the central nervous system and regulates cardiovascular activity by inhibiting SGLT-2 in mice [J]. Diabetes Metab Syndr Obes, 2020, 13: 2781–2799.DOI: 10.2147/DMSO.S258593.
- [30] SAGAR S M, SHARP F R, CURRAN T. Expression of c-fos protein in brain: metabolic mapping at the cellular level [J]. Science, 1988, 240 (4857): 1328–1331.DOI: 10.1126/science.3131879.
- [31] NGUYEN T, WEN S, GONG M, et al. Dapagliflozin activates neurons in the central nervous system and regulates cardiovascular activity by inhibiting SGLT-2 in mice [J]. Diabetes Metab Syndr Obes, 2020, 13: 2781–2799.DOI: 10.2147/DMSO.S258593.
- [32] KIUCHI S, HISATAKE S, KABUKI T, et al. Long-term use of ipragliflozin improved cardiac sympathetic nerve activity in a patient with heart failure: a case report [J]. Drug Discov Ther, 2018, 12 (1): 51–54.DOI: 10.5582/ddt.2017.01069.
- [33] GARG V, VERMA S, CONNELLY K A, et al. Does empagliflozin modulate the autonomic nervous system among individuals with type 2 diabetes and coronary artery disease? The EMPA-HEART CardioLink-6 Holter analysis [J]. Metabol Open, 2020, 7: 100039.DOI: 10.1016/j.metop.2020.100039.
- [34] ANG L, KIDWELL K M, DILLON B, et al. Dapagliflozin and measures of cardiovascular autonomic function in patients with type 2 diabetes (T2D) [J]. J Diabetes Complications, 2021, 35 (8): 107949.DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2021.107949.
- [35] Assessment: clinical autonomic testing report of the therapeutics and technology assessment subcommittee of the American academy of neurology [J]. Neurology, 1996, 46 (3): 873–880.

(收稿日期: 2021-09-06; 修回日期: 2021-12-09)

(本文编辑: 李越娜)

• 作者 • 读者 • 编者 •

《实用心脑肺血管病杂志》绿色通道投稿须知

为进一步满足广大医务工作者科研、工作需求,《实用心脑肺血管病杂志》开通了投稿绿色通道,凡符合以下条件的稿件编辑部将提供优化研究设计方案、优化统计学处理、优化参考文献等编辑深加工服务并由资深编辑负责论文的修改、润色,享受优先审稿、优先外审、优先出版及减免版面费等优惠政策,欢迎您积极踊跃投稿!

- (1) 最新权威指南 / 指南解读、述评、Meta 分析 / 系统评价类型文章,其中确有重大指导作用者缴费后1~2个月内优先出版;
- (2) 国家级及省级以上基金项目支持文章,其中确有重大影响力者缴费后1~2个月内优先出版;
- (3) 省级基金项目支持文章及前瞻性研究、大型临床随机对照试验、大样本量调查研究缴费后2~3个月内优先出版;
- (4) 系统阐释、深入研究某一种 / 一组疾病规律的专题研究(由4~6篇文章组成)缴费后2~3个月内优先出版;
- (5) 介绍自主研发 / 研制或具有专利号的医疗技术、仪器、设备等相关文章,缴费后2~3个月内优先出版;
- (6) 优秀或获奖博士生毕业论文(须附导师推荐意见)缴费后2~3个月内优先出版。

凡符合上述条件的稿件请登录本刊官网(www.syxnf.net)“作者投稿系统”进行投稿,并在填写文题信息时标注“绿色通道”、提交基金项目证明文件、论文推荐函以备登记、审核,请务必保证所留信息正确、无误,不符合上述条件而标注“绿色通道”、相关证明材料不全、联系方式不完整或未提交论文推荐函者将直接退稿处理。

凡符合上述条件的稿件审稿时间将控制15~30 d以内,并可申请减免版面费、网络首发等,未尽事宜详询电话:18833006545/0310-2067168,微信号: zuozhequn, E-mail: syxnfxbzz@chinagp.net.cn。

(本刊编辑部)