

· 专题笔谈 ·



专家介绍: 李树仁, 河北省人民医院。医学博士, 主任医师, 二级教授, 硕士研究生导师。河北省第八批省管优秀专家。中国中药协会微循环用药专业委员会常委、中国微循环学会瘀滞专业委员会委员、中华医学会心血管病学分会精准心血管病学学组委员、中国医师协会心血管分会委员、河北省药学会第八届理事会常务理事、河北省药学会微循环用药多学科协作专业委员会主任委员、河北省医学会心血管分会副主委、河北省医学会心电生理和起搏学会副主任委员、河北省高血压防治协会常委、河北省介入质控专家、河北省预防医学会心血管病防治专业委员会副主任委员、河北省医师协会心律学医师分会常务委员、河北省突发事件卫生应急专家咨询委员会委员、河北省康复学会心血管康复学会常委、石家庄市心血管学会副主委。



扫描二维码
查看原文

1987年开始在河北省人民医院从事心血管内科临床及基础研究。曾在“日本国立长野病院、大阪国立循环器中心”专修临床心血管介入。主要研究方向是冠心病介入和心力衰竭。近年来, 主持了20余项省级科研课题研究, 发表科技论文180余篇, 主编著作3部, 参编著作4部, 获河北省科技进步奖励5项。其中, 河北省科技厅科技进步二等奖1项、三等奖4项。

钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂治疗射血分数保留性心力衰竭的循证医学证据及机制

李健超^{1, 2}, 李树仁², 赵文静^{2, 3}, 郝潇², 郭爽^{2, 3}

【摘要】 钠-葡萄糖协同转运蛋白2 (SGLT2) 抑制剂是一种新型降糖药物, 其通过阻断位于肾脏近端小管的低亲和力、高容量的SGLT2, 减少近端小管对葡萄糖的重吸收和增加尿中葡萄糖的排泄率来降低血糖。研究显示, SGLT2还可以降低心力衰竭住院风险和减少心血管事件。目前, SGLT2抑制剂在射血分数降低的心力衰竭 (HF_rEF) 治疗中的价值已经明确, 其对射血分数保留性心力衰竭 (HF_pEF) 也存在一定的治疗价值, 但具体机制尚不清楚。本文首先系统阐述了SGLT2抑制剂治疗HF_pEF的循证医学证据, 然后深入分析了SGLT2抑制剂治疗HF_pEF的机制, 指出SGLT2抑制剂通过利尿、利钠、降低血压、减轻体重、控制血糖、抑制炎症反应和氧化应激、改善心肌能量代谢、抑制Na⁺/H⁺交换、改善心肌离子稳态、促进自噬和溶酶体降解、减少心外膜脂肪等机制来改善HF_pEF患者的临床症状及降低患者心血管不良事件发生风险, 这为HF_pEF的临床治疗提供了一定参考。

【关键词】 心力衰竭; 射血分数保留性心力衰竭; 钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂; 机制

【中图分类号】 R 541.62 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2022.00.106

李健超, 李树仁, 赵文静, 等. 钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂治疗射血分数保留性心力衰竭的循证医学证据及机制 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2022, 30 (5): 1-8. [www.syxnf.net]

LI J C, LI S R, ZHAO W J, et al. Evidence-based medicine and mechanism of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor in the treatment of heart failure with preserved ejection fraction [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneu and Vascular Disease, 2022, 30 (5): 1-8.

Evidence-based Medicine and Mechanism of Sodium-glucose Cotransporter 2 Inhibitor in the Treatment of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction LI Jianchao^{1, 2}, LI Shuren², ZHAO Wenjing^{2, 3}, HAO Xiao², GUO Shuang^{2, 3}

1. Graduate School, Hebei North University, Zhangjiakou 075000, China

2. Department of Cardiovascular Internal Medicine, Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050051, China

3. Graduate School, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050051, China

Corresponding author: LI Shuren, E-mail: lsh64@126.com

【Abstract】 Sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor is a new hypoglycemic drug. It reduces blood glucose

1.075000河北省张家口市, 河北北方学院研究生学院 2.050051河北省石家庄市, 河北省人民医院心内一科

3.050051河北省石家庄市, 河北医科大学研究生学院

通信作者: 李树仁, E-mail: lsh64@126.com

by blocking the low affinity and high-volume SGLT2 located in the proximal tubule of the kidney, reducing the reabsorption of glucose in the proximal tubule and increasing the excretion rate of glucose in urine. Studies have shown that SGLT2 can also reduce the risk of hospitalization for heart failure and reduce cardiovascular events. At present, the value of SGLT2 inhibitors in the treatment of heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) has been clarified, and it also has a certain therapeutic value in heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF), but its specific mechanism is still unclear. This paper first systematically expounds the evidence-based medical evidence of SGLT2 inhibitor in the treatment of HFpEF, and then deeply analyzes the mechanism of SGLT2 inhibitor in the treatment of HFpEF, and points out that SGLT2 inhibitor can improve the clinical symptoms of HFpEF patients and reduce the risk of cardiovascular adverse events through mechanisms including diuresis, natriuretic and reducing blood pressure, reducing body weight and controlling blood glucose, inhibiting inflammatory response and oxidative stress, improving myocardial energy metabolism, inhibiting Na^+/H^+ exchange and improving myocardial ion homeostasis, promoting autophagy and lysosomal degradation, reducing epicardial fat, etc. This provides a certain reference for the clinical treatment of HFpEF.

【Key words】 Heart failure; Heart failure with preserved ejection fraction; Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors; Mechanism

《2021年ESC急性心力衰竭诊断和治疗指南》^[1]将心力衰竭分为射血分数降低的心力衰竭(heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF)、射血分数保留性心力衰竭(heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF)和射血分数轻度降低的心力衰竭(heart failure with mildly reduced ejection fraction, HFmrEF),其中HFpEF占有心力衰竭患者的50%^[2],已成为心力衰竭的主要类型。日本的流行病学调查结果显示, HFpEF的患病率从2000—2004年的50.6%增加到了2006—2010年的68.7%^[3]。中国心力衰竭患者中HFpEF的比例高达41%^[4]。虽然HFpEF患者的左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)正常,但由于心肌收缩力和左心室收缩功能受损,预后较差^[5]。

钠-葡萄糖协同转运蛋白(sodium-glucose cotransporter, SGLT)2抑制剂主要通过减少机体对葡萄糖的重吸收以及增加尿中葡萄糖的排泄率来降低血糖^[6-7]。既往研究显示, SGLT2抑制剂不仅可以降低2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者的血糖,而且可以降低心力衰竭住院风险和减少心血管事件^[8-11]。目前SGLT2抑制剂在HFrEF治疗中的价值已经明确, DAPA-HF试验^[12]是首个评估SGLT2抑制剂对HFrEF患者心力衰竭恶化和心血管死亡影响的大型临床随机对照试验,其结果显示,与对照组相比,达格列净组的主要终点事件(因心血管死亡或心力衰竭加重导致的复合死亡)发生率降低了26%、心力衰竭恶化发生率降低了30%、心血管死亡率降低了18%。其后, EMPEROR-Reduced试验、DEFINE-HF试验、SOLOIST-WHF试验、VERTIS CV试验以及各研究亚组分析的发表进一步夯实了SGLT2抑制剂治疗HFrEF的循证证据^[13-16]。而且SOLOIST-WHF试验、VERTIS CV试验也包含了HFpEF患者,因而SGLT2抑制剂有可能对

HFpEF也存在一定的治疗价值^[15-16],但其具体机制目前尚不清楚。为此,本文系统阐述了SGLT2抑制剂治疗HFpEF的循证医学证据,并分析SGLT2抑制剂治疗HFpEF的机制,以为临床医生治疗HFpEF提供参考。

1 SGLT简介

肾脏的近端小管重吸收葡萄糖是通过上皮细胞的SGLT来完成的。SGLT主要有2种异构体,分别为SGLT1和SGLT2。其中SGLT2表达于肾脏的近端小管S1段,其最主要的生理功能是在肾脏的近曲小管中完成90%的葡萄糖的重吸收任务,而SGLT1则位于近端小管S3段及小肠,负责约10%的葡萄糖的重吸收,由此可见, SGLT2在肾脏重吸收葡萄糖过程中起重要作用^[17]。

2 SGLT2抑制剂治疗HFpEF的循证医学证据

DECLARE-TIMI58研究纳入了17 130例合并动脉粥样硬化性心血管疾病(atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)或ASCVD多个危险因素T2DM患者,其中心力衰竭伴LVEF<45%患者671例(3.9%)、心力衰竭伴LVEF≥45%患者1 316例(7.7%)、无心力衰竭的患者15 173例(88.4%);结果表明,达格列净能够降低T2DM患者的心力衰竭住院率(无论LVEF如何)及HFrEF患者的心血管死亡率和全因死亡率^[18]。

在2021年的美国心脏病学会(American College of Cardiology, ACC)大会上, BHATT等^[19]将SOLOIST-WHF试验和SCORED试验受试人群的数据整合,共纳入4 500例心力衰竭患者,其中HFrEF患者1 758例(39%)、HFmrEF患者811例(18%)、HFpEF患者1 931例(43%);结果显示,对于合并心力衰竭的T2DM患者,无论是哪种类型的心力衰竭,与安慰剂组相比,索格列净均可以明显降低患者心血管原因死亡率及因心力衰竭恶化所致的住院治疗率和急诊就诊总数,且在HFpEF组中女性亚组获益明显;索格列净为HFpEF患者的治疗提供了新的靶点。

在VERTIS CV试验中, 8 246例T2DM合并冠状动脉粥样硬化性心脏病患者被随机分为艾格列净组或安慰剂组, 平均随访3.5年, 其中LVEF>45%的患者1 007例(12.2%)、LVEF≤45%的患者478例(5.8%); 主要研究终点为主要不良心血管事件, 包括心血管死亡、非致死性心肌梗死、非致死性卒中; 次要研究终点为心血管死亡、心力衰竭住院; 结果表明, 无论患者是否有心力衰竭病史、是否存在LVEF的变化, 艾格列净均可降低患者首次心力衰竭住院风险〔HR=0.70, 95%CI(0.54, 0.90), P=0.006〕^[16]。

EMPEROR-Preserved试验^[20]是一项多中心、双盲、随机对照试验, 最终纳入LVEF>40%的5 988例受试者, 并以1:1的比例随机分为恩格列净组和安慰剂组; 主要终点事件为心血管死亡和心力衰竭住院的复合终点; 结果显示: 与安慰剂相比, 恩格列净可明显降低心血管死亡和心力衰竭住院的复合终点发生风险〔HR=0.79, 95%CI(0.69, 0.90)〕及全因死亡和心力衰竭住院的复合终点发生风险〔HR=0.85, 95%CI(0.76, 0.95)〕; 在HFpEF患者中, 无论是否合并糖尿病, 恩格列净均可降低心血管死亡和心力衰竭住院的复合终点发生风险。

PRESERVED-HF试验^[21-22]将324例NYHA分级为II~IV级的LVEF≥45%的心力衰竭患者随机分为达格列净组和安慰剂组, 研究的主要终点是12周时美国堪萨斯城心肌病问卷临床总评分(Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Clinical Summary Score, KCCQ-CS); 结果显示, 与安慰剂组相比, 在12周时, 达格列净组患者的平均KCCQ-CS〔效应量为5.8分, 95%CI(2.3分, 9.2分), P=0.001〕、美国堪萨斯城心肌病患者生存质量表总体症状评分(Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Total Symptom Score, KCCQ-TS)〔效应量为5.8分, 95%CI(2.0分, 9.6分), P=0.003〕和体力活动限制评分〔效应量为5.3分, 95%CI(0.7分, 10.0分), P=0.026〕较高, 6 min步行距离更长〔效应量为20.1 m, 95%CI(5.6 m, 34.7 m), P=0.007〕; 指出达格列净可以改善HFpEF患者的症状和体力活动受限情况, 且在12周时患者便可获益。

唐晓笛等^[23]纳入了200例合并HFpEF的T2DM患者, 将其随机分为达格列净组(100例)和对照组(100例), 随访6个月并记录患者主要终点事件(心血管死亡和心力衰竭再住院)、次要终点事件(心绞痛和心肌梗死)发生率及全因死亡率, 结果表明, 达格列净组主要终点事件发生率低于对照组(7.0%比16.0%)。

正在进行的DELIVER试验^[24]是一项针对HFpEF患者的国际性、多中心、随机、双盲对照研究, 其纳入NYHA分级为II~IV级、年龄≥40岁的6 263例HFpEF患

者(LVEF>40%且有结构性心脏病), 主要终点事件为心血管死亡、心力衰竭恶化、心力衰竭住院, 次要终点包括心血管死亡或心力衰竭住院(首发或复发)、第8个月时KCCQ评分、发生心血管死亡的时间、发生全因死亡的时间以及安全性; 这将提供更多关于SGLT2抑制剂治疗HFpEF的潜在优势的重要结果。

3 SGLT2抑制剂治疗HFpEF的机制

高血压、高血糖以及肥胖是HFpEF患者的典型合并症, 并与HFpEF的发病率和死亡率增加有关^[25]。而SGLT2抑制剂有利尿、降低血压、降低血糖以及减轻体质量的作用, 因此, 其能为HFpEF患者带来益处^[26-27]。在HFpEF患者中, 炎症反应和氧化应激介导的内皮功能障碍也可能损伤心肌细胞功能^[28]。越来越多的证据表明, SGLT2抑制剂可以减轻炎症反应和氧化应激, 从而降低不良心血管事件发生率^[29-30]。此外, SGLT2抑制剂可通过干扰代谢途径来改善HFpEF的症状, 即SGLT2抑制剂可诱导生酮代谢, 从而利用高能效的酮体增加心肌能量来源, 进而提高心肌功能^[31]。因此, SGLT2抑制剂可通过多种机制来治疗HFpEF。

3.1 利尿、利钠及降低血压 肾功能不全和心功能不全之间存在着重要的双向关系。研究显示, 在HFpEF患者中, 肾功能恶化与全因死亡率独立相关^[32-33]。HFpEF患者的静脉充血可引起肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)激活, 从而增加肾脏对水和钠的重吸收^[5]。而SGLT2抑制剂可通过抑制肾脏近端小管钠和葡萄糖的吸收, 减少体内水钠潴留, 从而产生渗透性利尿、降压作用。SGLT2抑制剂的渗透性利尿机制不同于其他利尿剂, 其选择性地清除组织间隙中的液体, 对血容量影响较小, 可改善器官灌注^[34]。然而一项荟萃分析表明, SGLT2抑制剂的降压作用较小, 仅能降低血压2.46/1.46 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa)^[35]; DAPA-HF试验也显示, SGLT2抑制剂能产生适当的降压作用^[36]。此外, 研究显示, 达格列净可改善糖尿病肾病患者的肾脏结局(包括慢性肾脏病的进展、终末期肾病和死亡)及降低心血管死亡率^[37-38]。因此, SGLT2抑制剂可能通过利尿、利钠及降低血压来保护肾脏, 从而改善HFpEF患者的预后。

3.2 减轻体质量和控制血糖 肥胖是一种与胰岛素抵抗有关的独特而常见的HFpEF表型, 伴有肥胖的HFpEF患者心脏充盈压增高, 导致心肌能量代谢受损, 引起左心室向心性肥厚, 从而导致舒张功能障碍^[39]。而SGLT2抑制剂可以提高胰高血糖素/胰岛素比例^[40], 使脂肪组织中储存的脂肪酸动员起来, 从而降低体质量^[41]。研究表明, 与安慰剂相比, SGLT2抑制剂可降低T2DM患者的体质量^[42]。心力衰竭患者的肥胖症患

病率较高,但减肥策略对其心功能、生活质量和运动耐力改善的确凿证据较少^[43]。此外,SGLT2抑制剂对减肥的作用是有限的,并随着时间的推移而减弱,这可能与反馈调节机制有关^[44]。研究显示,虽然SGLT2抑制剂是有效的降糖剂,但其对于心脏的益处与T2DM或高血糖无关^[45-46]。因此,SGLT2抑制剂可能通过减轻体质量、控制血糖使心血管获益。

3.3 抑制炎症反应和氧化应激 炎症反应和氧化应激在HFpEF患者心脏结构和舒张功能障碍的进展中发挥关键作用,并与心力衰竭的严重程度及预后有关^[28, 47]。高血糖会促进蛋白质的非酶糖基化,随后形成晚期糖基化终末产物(advanced glycosylation end products, AGE),而AGE与质膜上的晚期糖基化终末产物受体(receptor for advanced glycation endproducts, RAGE)相互作用可引起细胞内活性氧的产生,并激活蛋白激酶和促进核因子 κ B信号传导,从而促进细胞因子和组织因子的释放,导致内皮功能障碍,引起炎症反应^[48]。而SGLT2抑制剂可以减轻T2DM患者的炎症反应^[49-50],且其在降低血糖的同时可能会降低巨噬细胞引起的炎症反应,因为巨噬细胞优先利用糖酵解产生的葡萄糖作为能量来源^[51]。此外,SGLT2抑制剂也可以不依赖降糖本身而直接抑制炎症反应^[52]。研究表明,达格列净可减轻炎症依赖的内皮功能障碍,从而改善心肌细胞收缩能力^[53]。CAPPETTA等^[54]通过HFpEF大鼠模型研究发现,达格列净可减轻内皮功能障碍和炎症反应,从而改善心脏舒张功能。因此,抑制炎症反应和氧化应激可能是SGLT2抑制剂治疗HFpEF的潜在机制。

3.4 改善心肌能量代谢 在正常成年人心中,脂肪酸是主要的能量来源, β 氧化约占心肌三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)产量的70%~90%,其余10%~30%由葡萄糖提供^[55]。在心力衰竭患者中,脂肪酸氧化可能由于胰岛素抵抗和氧化应激而减少,酮体成为心肌细胞ATP的主要来源。而SGLT2抑制剂可通过动员脂肪组织的脂肪酸来增加酮体水平,为心脏提供额外的“燃料来源”,从而改善HFpEF症状^[30, 56-57]。而且,无论患者是否合并T2DM,SGLT2抑制剂均可以通过增加心肌能量来源来改善衰竭心脏的能量供应^[57]。研究证实,长期输注 β -羟基丁酸乙酯可改善犬心力衰竭模型的心脏收缩功能和减轻其病理性重塑^[58]。因此,SGLT2抑制剂治疗HFpEF的机制可能与其改善心肌能量代谢有关。

3.5 抑制 Na^+/H^+ 交换、改善心肌离子稳态 在心力衰竭患者中, Na^+/H^+ 交换蛋白(Na^+/H^+ exchanger, NHE)1活性的上调可导致心肌细胞质中 Na^+ 和 Ca^{2+} 浓度增加,而SGLT2抑制剂可直接抑制NHE1活性,降低细胞质中 Na^+ 和 Ca^{2+} 浓度,增加心肌细胞线粒体 Ca^{2+} 浓度,从而发挥直接心脏保护作用^[59]。而且SGLT2抑制剂对NHE1的

抑制作用与患者是否合并T2DM无关。PACKER等^[60]研究证实,SGLT2抑制剂可导致NHE3活性下降,促进尿钠排泄,从而恢复患者对利尿剂的敏感性,这可能是SGLT2抑制剂降低心力衰竭风险的又一机制。研究显示,小鼠发生心力衰竭时,钙/钙调素依赖性蛋白激酶II(calcium/calmodulin-dependent protein kinase II, CaMK II)活性增加,而恩格列净可降低其心肌细胞CaMK II活性,减少肌浆网 Ca^{2+} 外流,从而改善心肌收缩能力^[61]。研究表明,恩格列净还可抑制心脏CaMK II的激活,改善左心室舒张功能并降低死亡率^[62]。因此,SGLT2抑制剂可通过抑制 Na^+/H^+ 交换、改善心肌离子稳态来治疗HFpEF。

3.6 促进自噬和溶酶体降解 T2DM和心力衰竭可导致心脏自噬和溶酶体的降解能力下降^[63-64]。自噬是通过移除潜在危险成分并循环利用细胞成分作为对包括低氧和饥饿等代谢应激的适应性反应来维持细胞生理平衡的过程^[65],其是由一磷酸腺苷活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)、Sirtuin-1和缺氧诱导因子介导的^[66]。ESTERLINE等^[63]研究表明,SGLT2抑制剂可通过以下几个方面来促进自噬和溶酶体降解:

(1) SGLT2抑制剂可提高胰高血糖素/胰岛素比例,消耗肝脏中的糖原,并最终利用循环氨基酸激活糖原生;(2) SGLT2抑制剂可将一般燃料从葡萄糖转换为游离脂肪酸;(3) SGLT2抑制剂可降低循环氨基酸和胰岛素水平,从而促进自噬和溶酶体降解。研究表明,SGLT2抑制剂还可通过上调AMPK、SIRT1和缺氧诱导因子1 α 的表达来促进自噬^[67]。因此,通过促进自噬和溶酶体降解或许可以解释SGLT2抑制剂治疗带来的心血管益处。

3.7 减少心外膜脂肪 瘦素、脂联素是脂肪组织特异表达的脂肪因子,其通过内分泌和旁分泌的作用参与心力衰竭的发生发展^[68]。瘦素是一种具有促雌激素活性的激素,可通过抑制饥饿来帮助调节能量平衡,与多种肥胖相关的心血管疾病有关,而脂联素是人血浆中最丰富的脂肪因子,主要由白色脂肪组织分泌,具有抗炎、保护心脏的作用^[69]。脂联素降低和瘦素升高可导致心外膜脂肪组织沉积在周围的心肌和血管中,这与HFpEF相关的心室功能障碍和冠状动脉钙化有关^[40]。研究表明,SGLT2抑制剂可有效治疗HFpEF与其可降低瘦素水平和上调脂联素水平有关^[70-71]。因此,通过调节脂肪因子,进而减少心外膜脂肪可能是SGLT2抑制剂使HFpEF患者获益的机制。

4 小结及展望

综上所述,SGLT2抑制剂治疗HFpEF的潜在机制可能包括利尿、利钠、降低血压,减轻体质量、控制血糖,抑制炎症反应和氧化应激,改善心肌能量代谢,

抑制 Na^+/H^+ 交换、改善心肌离子稳态,促进自噬和溶酶体降解,减少心外膜脂肪等。虽然SGLT-2抑制剂可有效治疗HFpEF,但其潜在机制仍需进一步探索。此外,SGLT-2抑制剂在HFpEF患者中的应用效果未来需要更多的大型临床研究去证实。

作者贡献:李树仁进行文章的构思与设计,负责文章的质量控制与审校,对文章整体负责、监督管理;李健超、赵文静负责文献/资料收集、整理、分析;李健超撰写论文;李健超、郝潇、郭爽进行论文的修订。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] MCDONAGH T A, METRA M, ADAMO M, et al. 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure [J]. *Eur Heart J*, 2021, 42 (36): 3599–3726. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab368.
- [2] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组, 中国医师协会心力衰竭专业委员会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南2018 [J]. *中华心血管病杂志*, 2018, 46 (10): 760–789. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2018.10.004.
- [3] SHIMOKAWA H, MIURA M, NOCHIOKA K, et al. Heart failure as a general pandemic in Asia [J]. *Eur J Heart Fail*, 2015, 17 (9): 884–892. DOI: 10.1002/ehf.319.
- [4] 王华, 李莹莹, 柴珂, 等. 中国住院心力衰竭患者流行病学及治疗现状 [J]. *中华心血管病杂志*, 2019, 47 (11): 865–874. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2019.11.004.
- [5] BORLAUG B A, PAULUS W J. Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis, and treatment [J]. *Eur Heart J*, 2011, 32 (6): 670–679. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq426.
- [6] HUMMEL C S, LU C, LOO D D, et al. Glucose transport by human renal Na^+/D -glucose cotransporters SGLT1 and SGLT2 [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2011, 300 (1): C14–21. DOI: 10.1152/ajpcell.00388.2010.
- [7] KALRA S. Sodium glucose co-transporter-2 (SGLT2) inhibitors: a review of their basic and clinical pharmacology [J]. *Diabetes Ther*, 2014, 5 (2): 355–366. DOI: 10.1007/s13300-014-0089-4.
- [8] 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.
- [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] WIVIOTT S D, RAZ I, BONACA M P, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2019, 380 (4): 347–357. DOI: 10.1056/NEJMoa1812389.
- [11] CANNON C P, PRATLEY R, DAGOGO-JACK S, et al. Cardiovascular outcomes with ertugliflozin in type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383 (15): 1425–1435. DOI: 10.1056/NEJMoa2004967.
- [12] BHATT D L, VERMA S, BRAUNWALD E. The DAPA-HF trial: a momentous victory in the war against heart failure [J]. *Cell Metab*, 2019, 30 (5): 847–849. DOI: 10.1016/j.cmet.2019.10.008.
- [13] PACKER M, ANKER S D, BUTLER J, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383 (15): 1413–1424. DOI: 10.1056/NEJMoa2022190.
- [14] NASSIF M E, WINDSOR S L, TANG F M, et al. Dapagliflozin effects on biomarkers, symptoms, and functional status in patients with heart failure with reduced ejection fraction: the DEFINE-HF trial [J]. *Circulation*, 2019, 140 (18): 1463–1476. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042929.
- [15] BHATT D L, SZAREK M, STEG P G, et al. Sotagliflozin in patients with diabetes and recent worsening heart failure [J]. *N Engl J Med*, 2021, 384 (2): 117–128. DOI: 10.1056/NEJMoa2030183.
- [16] COSENTINO F, CANNON C P, CHERNEY D Z I, et al. Efficacy of ertugliflozin on heart failure-related events in patients with type 2 diabetes mellitus and established atherosclerotic cardiovascular disease: results of the VERTIS CV trial [J]. *Circulation*, 2020, 142 (23): 2205–2215. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050255.
- [17] DEFONZO R A, HOMPESCH M, KASICHAYANULA S, et al. Characterization of renal glucose reabsorption in response to dapagliflozin in healthy subjects and subjects with type 2 diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2013, 36 (10): 3169–3176. DOI: 10.2337/dc13-0387.
- [18] KATO E T, SILVERMAN M G, MOSENZON O, et al. Effect of dapagliflozin on heart failure and mortality in type 2 diabetes mellitus [J]. *Circulation*, 2019, 139 (22): 2528–2536. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040130.
- [19] BHATT D L, SZAREK M, STEG G, et al. Benefits of SGLT1/2 inhibition with sotagliflozin in heart failure with preserved ejection fraction [EB/OL]. [2021-12-25]. <https://www.acc.org/education-and-meetings/image-and-slide-gallery/media-detail?id=B0EE906FD2D34B6AA29900BCE0681B8E>.
- [20] PACKER M, BUTLER J, ZANNAD F, et al. Effect of empagliflozin on worsening heart failure events in patients with heart failure and preserved ejection fraction: EMPEROR-Preserved trial [J]. *Circulation*, 2021, 144 (16): 1284–1294. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056824.
- [21] NASSIF M E, WINDSOR S L, BORLAUG B A, et al. The SGLT2 inhibitor dapagliflozin in heart failure with preserved ejection fraction: a multicenter randomized trial [J]. *Nat Med*, 2021, 27 (11): 1954–1960. DOI: 10.1038/s41591-021-01536-x.

- [22] KOSIBOROD M N , JHUND P S , DOCHERTY K F , et al.Effects of dapagliflozin on symptoms, function, and quality of life in patients with heart failure and reduced ejection fraction: results from the DAPA-HF trial [J] .Circulation, 2019, 141 (2) : 90-99.DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044138.
- [23] 唐晓笛, 樊瑛.钠-葡萄糖协同转运蛋白抑制剂对合并射血分数保留型心力衰竭的2型糖尿病患者的心血管保护作用研究 [J] .临床心血管病杂志, 2021, 37 (1) : 68-72.DOI: 10.13201/j.issn.1001-1439.2021.01.014.
- [24] SOLOMON S D, DE BOER R A, DEMETS D, et al.Dapagliflozin in heart failure with preserved and mildly reduced ejection fraction: rationale and design of the DELIVER trial [J] .Eur J Heart Fail, 2021, 23 (7) : 1217-1225.DOI: 10.1002/ehf.2249.
- [25] MENTZ R J, KELLY J P, VON LUEDER T G, et al.Noncardiac comorbidities in heart failure with reduced versus preserved ejection fraction [J] .J Am Coll Cardiol, 2014, 64 (21) : 2281-2293. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.08.036.
- [26] ABDUL-GHANI M, DEL PRATO S, CHILTON R, et al.SGLT2 inhibitors and cardiovascular risk: lessons learned from the EMPA-REG OUTCOME study [J] .Diabetes Care, 2016, 39 (5) : 717-725.DOI: 10.2337/dc16-0041.
- [27] BENHAM J L, BOOTH J E, SIGAL R J, et al.Systematic review and meta-analysis: SGLT2 inhibitors, blood pressure and cardiovascular outcomes [J] .Int J Cardiol Heart Vasc, 2021, 33: 100725.DOI: 10.1016/j.ijcha.2021.100725.
- [28] FRANSSSEN C, CHEN S, UNGER A, et al.Myocardial microvascular inflammatory endothelial activation in heart failure with preserved ejection fraction [J] .JACC Heart Fail, 2016, 4 (4) : 312-324.DOI: 10.1016/j.jchf.2015.10.007.
- [29] ZHAZYKBAYEVA S, PABEL S, MÜGGE A, et al.The molecular mechanisms associated with the physiological responses to inflammation and oxidative stress in cardiovascular diseases [J] .Biophys Rev, 2020, 12 (4) : 947-968.DOI: 10.1007/s12551-020-00742-0.
- [30] YARIBEYGI H, ATKIN S L, BUTLER A E, et al.Sodium-glucose cotransporter inhibitors and oxidative stress: an update [J] .J Cell Physiol, 2019, 234 (4) : 3231-3237.DOI: 10.1002/jcp.26760.
- [31] FERRANNINI E, MUSCELLI E, FRASCERRA S, et al.Metabolic response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in type 2 diabetic patients [J] .J Clin Invest, 2014, 124 (2) : 499-508. DOI: 10.1172/JCI72227.
- [32] ROTH G A, JOHNSON C, ABAJOBIR A, et al.Global, regional, and national burden of cardiovascular diseases for 10 causes, 1990 to 2015 [J] .J Am Coll Cardiol, 2017, 70 (1) : 1-25.DOI: 10.1016/j.jacc.2017.04.052.
- [33] KANG J, PARK J J, CHO Y J, et al.Predictors and prognostic value of worsening renal function during admission in HFpEF versus HFrEF: data from the KorAHF (Korean acute heart failure) registry [J] .J Am Heart Assoc, 2018, 7 (6) : e007910.DOI: 10.1161/JAHA.117.007910.
- [34] HABIBI J, AROOR A R, SOWERS J R, et al.Sodium glucose transporter 2 (SGLT2) inhibition with empagliflozin improves cardiac diastolic function in a female rodent model of diabetes [J] .Cardiovasc Diabetol, 2017, 16 (1) : 9.DOI: 10.1186/s12933-016-0489-z.
- [35] MAZIDI M, REZAIIE P, GAO H K, et al.Effect of sodium-glucose cotransport-2 inhibitors on blood pressure in people with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of 43 randomized control trials with 22 528 patients [J] .J Am Heart Assoc, 2017, 6 (6) : e004007.DOI: 10.1161/JAHA.116.004007.
- [36] 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.
- [37] PERKOVIC V, JARDINE M J, NEAL B, et al.Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy [J] .N Engl J Med, 2019, 380 (24) : 2295-2306.DOI: 10.1056/NEJMoa1811744.
- [38] HEERSPINK H J L, STEFÁNSSON B V, CORREA-ROTTER R, et al.Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease [J] .N Engl J Med, 2020, 383 (15) : 1436-1446.DOI: 10.1056/NEJMoa2024816.
- [39] RAO V N, FUDIM M, MENTZ R J, et al.Regional adiposity and heart failure with preserved ejection fraction [J] .Eur J Heart Fail, 2020, 22 (9) : 1540-1550.DOI: 10.1002/ehf.1956.
- [40] JOSHI S S, SINGH T, NEWBY D E, et al.Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor therapy: mechanisms of action in heart failure [J] .Heart, 2021, 107 (13) : 1032-1038.DOI: 10.1136/heartjnl-2020-318060.
- [41] IEMITSU K, IIZUKA T, TAKIHATA M, et al.Factors influencing changes in hemoglobin A1c and body weight during treatment of type 2 diabetes with ipragliflozin: interim analysis of the ASSIGN-K study [J] .J Clin Med Res, 2016, 8 (5) : 373-378.DOI: 10.14740/jocmr2492w.
- [42] CAI X L, YANG W J, GAO X Y, et al.The association between the dosage of SGLT2 inhibitor and weight reduction in type 2 diabetes patients: a meta-analysis [J] .Obesity (Silver Spring) , 2018, 26 (1) : 70-80.DOI: 10.1002/oby.22066.
- [43] MCDOWELL K, PETRIE M C, RAIHAN N A, et al.Effects of intentional weight loss in patients with obesity and heart failure: a systematic review [J] .Obes Rev, 2018, 19 (9) : 1189-1204. DOI: 10.1111/obr.12707.
- [44] LEE P C, GANGULY S, GOH S Y.Weight loss associated with sodium-glucose cotransporter-2 inhibition: a review of evidence and underlying mechanisms [J] .Obes Rev, 2018, 19 (12) : 1630-1641.DOI: 10.1111/obr.12755.

- [45] CANNON C P, PERKOVIC V, AGARWAL R, et al. Evaluating the effects of canagliflozin on cardiovascular and renal events in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease according to baseline HbA_{1c}, including those with HbA_{1c} < 7%: results from the CREDENCE trial [J]. *Circulation*, 2020, 141 (5): 407–410. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044359.
- [46] CONNELLY K A, ZHANG Y L, VISRAM A, et al. Empagliflozin improves diastolic function in a nondiabetic rodent model of heart failure with preserved ejection fraction [J]. *JACC Basic Transl Sci*, 2019, 4 (1): 27–37. DOI: 10.1016/j.jacbs.2018.11.010.
- [47] BRIASOULIS A, ANDROULAKIS E, CHRISTOPHIDES T, et al. The role of inflammation and cell death in the pathogenesis, progression and treatment of heart failure [J]. *Heart Fail Rev*, 2016, 21 (2): 169–176. DOI: 10.1007/s10741-016-9533-z.
- [48] FUKAMI K, YAMAGISHI S, OKUDA S. Role of AGEs–RAGE system in cardiovascular disease [J]. *Curr Pharm Des*, 2014, 20 (14): 2395–2402. DOI: 10.2174/13816128113199990475.
- [49] IANNANTUONI F, DE MARAÑÓN A M, DIAZ–MORALES N, et al. The SGLT2 inhibitor empagliflozin ameliorates the inflammatory profile in type 2 diabetic patients and promotes an antioxidant response in leukocytes [J]. *J Clin Med*, 2019, 8 (11): E1814. DOI: 10.3390/jcm8111814.
- [50] LENG W L, WU M X, PAN H, et al. The SGLT2 inhibitor dapagliflozin attenuates the activity of ROS–NLRP3 inflammasome axis in steatohepatitis with diabetes mellitus [J]. *Ann Transl Med*, 2019, 7 (18): 429. DOI: 10.21037/atm.2019.09.03.
- [51] GRUBIĆ ROTKVIĆ P, CIGROVSKI BERKOVIĆ M, BULJ N, et al. Minireview: are SGLT2 inhibitors heart savers in diabetes? [J]. *Heart Fail Rev*, 2020, 25 (6): 899–905. DOI: 10.1007/s10741-019-09849-3.
- [52] BYRNE N J, MATSUMURA N, MAAYAH Z H, et al. Empagliflozin blunts worsening cardiac dysfunction associated with reduced NLRP3 (nucleotide–binding domain–like receptor protein 3) inflammasome activation in heart failure [J]. *Circ Heart Fail*, 2020, 13 (1): e006277. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006277.
- [53] JUNI R P, KUSTER D W D, GOEBEL M, et al. Cardiac microvascular endothelial enhancement of cardiomyocyte function is impaired by inflammation and restored by empagliflozin [J]. *JACC Basic Transl Sci*, 2019, 4 (5): 575–591. DOI: 10.1016/j.jacbs.2019.04.003.
- [54] CAPPETTA D, DE ANGELIS A, CIUFFREDA L P, et al. Amelioration of diastolic dysfunction by dapagliflozin in a non-diabetic model involves coronary endothelium [J]. *Pharmacol Res*, 2020, 157: 104781. DOI: 10.1016/j.phrs.2020.104781.
- [55] AMARAL N, OKONKO D O. Metabolic abnormalities of the heart in type II diabetes [J]. *Diab Vasc Dis Res*, 2015, 12 (4): 239–248. DOI: 10.1177/1479164115580936.
- [56] AL JOBORI H, DANIELE G, ADAMS J, et al. Determinants of the increase in ketone concentration during SGLT2 inhibition in NGT, IFG and T2DM patients [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2017, 19 (6): 809–813. DOI: 10.1111/dom.12881.
- [57] HORTON J L, DAVIDSON M T, KURISHIMA C, et al. The failing heart utilizes 3–hydroxybutyrate as a metabolic stress defense [J]. *JCI Insight*, 2019, 4 (4): 124079. DOI: 10.1172/jci.insight.124079.
- [58] FERRANNINI E, BALDI S, FRASCERRA S, et al. Shift to fatty substrate utilization in response to sodium–glucose cotransporter 2 inhibition in subjects without diabetes and patients with type 2 diabetes [J]. *Diabetes*, 2016, 65 (5): 1190–1195. DOI: 10.2337/db15-1356.
- [59] UTHMAN L, BAARTSCHEER A, BLEIJLEVEN 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. DOI: 10.1007/s00125-017-4509-7.
- [60] PACKER M, ANKER S D, BUTLER J, et al. Effects of sodium–glucose cotransporter 2 inhibitors for the treatment of patients with heart failure: proposal of a novel mechanism of action [J]. *JAMA Cardiol*, 2017, 2 (9): 1025–1029. DOI: 10.1001/jamacardio.2017.2275.
- [61] 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.
- [62] MOELLMANN J, KLINKHAMMER B M, DROSTE P, et al. Empagliflozin improves left ventricular diastolic function of db/db mice [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2020, 1866 (8): 165807. DOI: 10.1016/j.bbdis.2020.165807.
- [63] ESTERLINE R L, VAAG A, OSCARSSON J, et al. MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: SGLT2 inhibitors: clinical benefits by restoration of normal diurnal metabolism? [J]. *Eur J Endocrinol*, 2018, 178 (4): R113–125. DOI: 10.1530/EJE-17-0832.
- [64] NUSSENZWEIG S C, VERMA S, FINKEL T. The role of autophagy in vascular biology [J]. *Circ Res*, 2015, 116 (3): 480–488. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.303805.
- [65] MAIURI M C, ZALCKVAR E, KIMCHI A, et al. Self-eating and self-killing: crosstalk between autophagy and apoptosis [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2007, 8 (9): 741–752. DOI: 10.1038/nrm2239.
- [66] PACKER M. Autophagy stimulation and intracellular sodium reduction as mediators of the cardioprotective effect of sodium–glucose cotransporter 2 inhibitors [J]. *Eur J Heart Fail*, 2020, 22 (4): 618–628. DOI: 10.1002/ehf.1732.
- [67] ZHOU H, WANG S Y, ZHU P J, et al. Empagliflozin rescues diabetic myocardial microvascular injury via AMPK–mediated

inhibition of mitochondrial fission [J].Redox Biol, 2018, 15: 335-346.DOI: 10.1016/j.redox.2017.12.019.

[68] IACOBELLIS G, RIBAUDO M C, ZAPPATERRENO A, et al.Relation between epicardial adipose tissue and left ventricular mass [J].Am J Cardiol, 2004, 94 (8) : 1084-1087.DOI: 10.1016/j.amjcard.2004.06.075.

[69] GHANTOUS C M, AZRAK Z, HANACHE S, et al.Differential role of leptin and adiponectin in cardiovascular system [J].Int J Endocrinol, 2015, 2015: 534320.DOI: 10.1155/2015/534320.

[70] WU P L, WEN W H, LI J T, et al.Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials on the effect of SGLT2 inhibitor on blood leptin and adiponectin level in patients with type 2 diabetes [J].Horm Metab, 2019, 51 (8) : 487-494.DOI: 10.1055/a-0958-2441.

[71] GARVEY W T, VAN GAAL L, LEITER L A, et al.Effects of canagliflozin versus glimepiride on adipokines and inflammatory biomarkers in type 2 diabetes [J].Metabolism, 2018, 85: 32-37.DOI: 10.1016/j.metabol.2018.02.002.

(收稿日期: 2022-01-02; 收稿日期: 2022-03-10)
(本文编辑: 崔丽红)

延伸阅读

随着人口老龄化的加剧,射血分数保留性心力衰竭(HFpEF)在心力衰竭患者中占比日益升高,而与射血分数降低的心力衰竭(HFrEF)患者相比,目前尚无针对HFpEF患者的确切治疗方案。钠-葡萄糖协同转运蛋白2(SGLT2)抑制剂作为一种新型口服降糖药物,不仅有降糖作用,而且在心血管疾病中获益明显。《2021年ESC急性心力衰竭诊断和治疗指南》建议,将HFrEF的基础治疗药物由血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)/血管紧张素受体拮抗剂(ARB)、β-受体阻滞剂、醛固酮受体拮抗剂(MRA)组成的“金三角”转变为ACEI/血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂(ARNI)(沙库巴曲缬沙坦)、β-受体阻滞剂、MRA、SGLT2抑制剂(达格列净或恩格列净)组成的“新四联”。近年来观察到SGLT2抑制剂对HFpEF也存在一定的治疗价值,但其具体作用机制仍不是很清楚。

HFpEF的具体发病机制目前尚无定论,多数观点认为是由于左心室舒张期心肌顺应性降低及其主动松弛功能受损导致其舒张期充盈受损,心搏出量减少,引起左心室舒张末压增高而形成的心力衰竭。其中HFpEF舒张功能不全的机制主要包括心室主动松弛功能受损、心肌僵硬增加,心肌收缩功能障碍的机制主要包括左心房收缩功能受损及心房活动不同步、左心室肥厚及收缩功能不全,内皮功能障碍和炎症因子分泌的机制主要包括血浆容量增加、肺动脉高压、内皮功能障碍及全身性炎症。

SGLT2抑制剂在HFpEF中的作用机制目前尚未完全阐明,其可同时作用于HFpEF的多个病理生理机制,从而减少不良心血管事件的发生率。目前可能的作用机制包括以下几个方面:(1)SGLT2抑制剂可下调Na⁺/H⁺交换蛋白(NHE)。尽管目前尚不清楚SGLT2抑制剂对心血管益处的主要作用机制,但目前的证据表明,NHE1活性的降低与心脏钠/钙超载、线粒体功能障碍、炎症、氧化应激、纤维化和细胞死亡的减轻相关。然而目前尚不清楚SGLT2抑制剂是如何诱导心脏NHE1的下调,仍需大量试验进一步研究。(2)SGLT2抑制剂可引起代谢改变,如促进酮体生成、激活抗炎和抗氧化途径、减少氧化应激、改善内皮功能、减少糖基化终产物的生成、恢复一氧化氮的生物活性,这些机制可影响左心室质量和左心室心肌中的脂质含量,但仍需要进一步研究证明SGLT2抑制剂对心脏代谢的有益作用。(3)SGLT2抑制剂可调节血流动力学。SGLT2抑制剂可通过作用于近曲小管的SGLT2,增加钠尿、渗透性利尿和降低血压,减轻心脏前后负荷,改善心脏血流动力学;其还可通过促进肾脏的球管反馈、入球小动脉收缩,降低肾小球囊内压,改善肾脏血流动力学。

总体上,SGLT2抑制剂治疗HFpEF的安全性较高,但未来可设计以特定不良事件为主要结果的临床试验,以更加具体地评估其安全性。

综上,由于HFpEF发病机制和表型的复杂性,HFpEF的治疗较困难,目前的治疗仍是经验性治疗,缺乏针对相应病理生理机制的干预方法。随着SGLT2抑制剂在心力衰竭领域的临床数据日益积累,相信未来在HFpEF患者的治疗中SGLT2抑制剂将有更广阔的应用前景。

(李树仁 河北省人民医院心内一科)