

钠 - 葡萄糖共转运蛋白2抑制剂的心血管和肾脏获益

赵晨阳^{1,2}, 杨文明^{1,2}, 李水琴^{1*}

¹西安医学院第一附属医院康复医学科, 陕西 西安

²西安医学院研究生处, 陕西 西安

收稿日期: 2024年9月7日; 录用日期: 2024年9月30日; 发布日期: 2024年10月9日

摘要

钠 - 葡萄糖共转运蛋白2抑制剂(sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors, SGLT2i)是一种新型的降糖药物, 通过减少近曲小管对葡萄糖的重吸收, 增加尿糖排泄来降低血糖。临床研究表明, SGLT2i能显著改善心血管和肾脏结局的临床获益, 并具有良好的安全性。促使2型糖尿病的治疗从单一的控制血糖转向改善心血管和肾脏临床预后, 从而降低2型糖尿病患者的全因死亡风险。本文从其临床获益证据、作用机制和药物安全性3个方面进行综述。

关键词

2型糖尿病, 心血管疾病, 慢性肾脏疾病, 钠 - 葡萄糖共转运蛋白2抑制剂, 心肾获益

Cardiovascular and Renal Benefits of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors

Chenyang Zhao^{1,2}, Wenming Yang^{1,2}, Shuiqin Li^{1*}

¹Department of Rehabilitation Medicine, The First Affiliated Hospital of Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

²Graduate School of Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

Received: Sep. 7th, 2024; accepted: Sep. 30th, 2024; published: Oct. 9th, 2024

*通讯作者。

文章引用: 赵晨阳, 杨文明, 李水琴. 钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂的心血管和肾脏获益[J]. 临床医学进展, 2024, 14(10): 221-226. DOI: 10.12677/acm.2024.14102644

Abstract

Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT2i) are novel hypoglycemic agents that lower blood glucose by decreasing glucose reabsorption in proximal tubules and increasing urinary glucose excretion. Clinical studies have shown that SGLT2i can significantly improve the clinical benefit of cardiovascular and renal outcomes, and have a favorable safety profile. It has led to a shift in the treatment of type 2 diabetes from single glycemic control to improvement of cardiovascular and renal clinical prognosis, thereby reducing the risk of all-cause mortality in patients with type 2 diabetes mellitus. This article reviews the evidence of clinical benefit, mechanism of action and safety of SGLT2i.

Keywords

Type 2 Diabetes Mellitus, Cardiovascular Disease, Chronic Kidney Disease, Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors, Cardiovascular and Renal Benefits

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

流行病学调查显示,我国成人糖尿病患病率为 11.2% [1]。未诊断的糖尿病比例较高,2017 年全国调查结果显示,新诊断的糖尿病患者占总糖尿病人数的 54% [2]。而动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)和(或)慢性肾脏疾病(CKD)是 2 型糖尿病(T2DM)常见的合并疾病,同时也是 T2DM 患者致残和致死的首要原因 [3]。近些年大量国内外临床研究进行了糖尿病相关心血管结局研究(CVOT)和(或)肾脏结局研究(ROT)证实了钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂(SGLT2i)心血管及肾脏安全性和临床获益(表 1) [4]-[7]。促使 2 型糖尿病的治疗从单一的控制血糖到改善心血管和肾脏临床预后,从而降低 2 型糖尿病患者的全因死亡风险。

2. 钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂(SGLT2i)

2.1. 钠-葡萄糖协同转运蛋白(SGLTs)

包括 SGLT-1 和 SGLT-2 两个亚型。生理状态下,葡萄糖经 SGLT-1 与 SGLT-2 完全重吸收,而糖尿病患者由于血糖升高,SGLT-2 的转运能力增加,葡萄糖和钠离子在近端肾小管的重吸收增加,流经致密斑的钠离子减少,局部释放肾素-血管紧张素,从而引起出球小动脉收缩和继发性入球小动脉扩张,肾小球灌注增加,导致肾小球压力及滤过大幅增加,球管反馈受损。SGLT2i 可使葡萄糖和钠离子在近端肾小管的重吸收减少,流经致密斑的钠离子含量增加,入球小动脉收缩,管球反馈修复,肾小球压力降低,使肾小球滤过率恢复正常,此时尿糖排泄明显增加[8]。总之,SGLT2i 就是通过抑制近曲小管中的 SGLT-2,抑制尿液中葡萄糖的重吸收,降低肾糖阈,增加尿糖排泄,从而发挥降血糖的作用。

2.2. SGLT2i 改善心血管和肾脏结局的临床证据

2.2.1. DAPA-CKD 研究[4]

一项随机、双盲、多中心研究,共纳入 4304 例糖尿病和非糖尿病 CKD (尿白蛋白/肌酐比值(UACR)

≥ 200 mg/g 且估计肾小球滤过率(eGFR) 25~75 ml/min/1.73 m²) 患者进行的随机对照试验, 随机接受达格列净 10 mg 每日一次或安慰剂作为标准治疗的辅助治疗, 主要终点是 eGFR 持续下降至少 50%、终末期肾脏疾病或肾脏或心血管死亡的复合终点; 关键次要终点包括肾脏复合终点(作为主要终点, 无心血管死亡)、心血管死亡或因心力衰竭住院的复合终点和全因死亡率。结果显示: 无论有无糖尿病, 接受了 10 mg 达格列净与安慰剂相比复合性终点事件发生风险降低 39%, 使肾脏主要终点发生风险降低 44%。

2.2.2. DAPA-HF 研究[5]

随机分配了伴和不伴 2 型糖尿病的心力衰竭患者共计 4744 名(eGFR < 60 ml/min/1.73 m²)。将达格列净 10 mg 每日一次加标准治疗与安慰剂进行比较, 根据基线时的 eGFR 类别(<60 和 ≥60 ml·min/1.73 m²)计算主要结局(心血管死亡或心力衰竭恶化)的发生率, 并使用基线时的 eGFR 作为连续指标。还计算了次要心血管结局和预先规定的复合肾脏结局(eGFR 持续下降 ≥ 50%、终末期肾病或肾性死亡), 以及 eGFR 随时间的下降值。结论: 在心力衰竭患者中, 与安慰剂相比, 无论基线肾功能如何, 达格列净均改善了发病率、死亡率和症状。虽与安慰剂组的复合肾脏结局无差异, 但接受达格列净的患者肾功能下降更慢, 接受达格列净的患者心力衰竭恶化复合终点降低 26%, 全因死亡风险降低 17%。该研究局限性是肾脏终点数量较少, 限制了评估达格列净对肾脏结局的获益。

2.2.3. EMPA-KIDNEY 研究[6]

一项随机、对照、多中心 III 期临床试验, 将 6609 名受试者随机分配至恩格列净组(10 mg, 每日一次)和安慰剂组, 随访周期中位数为 2.0 年。主要结局是肾脏疾病进展(终末期肾脏疾病, 持续 eGFR < 10 ml/min/1.73 m², eGFR 持续下降 40%或肾死亡)或心血管原因死亡的复合终点。关键次要终点为因心力衰竭住院或心血管死亡、全因住院(首次和随后合并)、全因死亡。结果: 恩格列净减缓了 eGFR 的下降, 将肾脏疾病进展或心血管原因死亡的主要结局风险降低约 28%, 全因住院的风险也降低了 14%。恩格列净降低了不同原发性肾脏疾病患者中肾脏疾病进展的风险, 该研究通过纳入 eGFR 斜率信息, 所提供的分析大大增加了 DAPA-CKD 的既往数据、心血管结局、住院、血压、蛋白尿和安全性。

2.2.4. CREDENCE 研究[7]

该研究为一项双盲、随机试验, 将 4401 名受试者随机分配为卡格列净组(每日 100 mg)或安慰剂组。入组标准: 肾小球滤过率(eGFR)为 30 至 <90 ml/min/1.73 m²、尿白蛋白与肌酐比值(uACR) 300 至 5000 mg/g, 并接受了肾素-血管紧张素系统阻断治疗。主要结局是终末期肾病(透析 ≥ 30 天、移植或 eGFR < 15 ml/min/1.73 m²)、血清肌酐水平加倍或肾或心血管原因死亡的复合终点。研究结果: 卡格列净组主要结局的相对风险比安慰剂组低 30%, 终末期肾病、肌酐水平加倍或肾脏原因死亡的肾脏复合结局的相对风险降低 34%, 终末期肾病的相对危险性降低 32%。卡格列净组的心血管死亡、心肌梗死或卒中风险下降 20%, 心力衰竭住院风险则降低 39%。

2.2.5. 小结

在 DAPA-HF 研究中, 心衰病史者达 100%, 显著降低了心衰住院风险(-30%), 且心衰获益人群拓展到了非糖尿病患者(纳入非糖尿病患者占比 55%)。CREDENCE 研究中主要复合结局比安慰剂组低 30%, 同时 3P-MACE 风险下降了 20%, 在降低心力衰竭住院风险上尤为突出, 与安慰剂相比风险下降 39%, 为 SGLT2i 治疗 T2DM 合并 CKD 患者, 为同时改善肾脏及心血管预后提供了直接证据。最新的 EMPA-KIDNEY 研究中, 恩格列净主要复合结局风险下降 28%, 降低了不同原发性肾脏疾病患者中肾脏疾病进展的风险, 这些分析还包括大量患有其他非糖尿病原因的慢性肾病患者, 特别是高血压或肾血管疾病, 并且将 eGFR 扩展至 20 ml/min/1.73 m² 左右的广泛范围内, 扩展了 uACR 低于 200 mg/g 的慢性肾患者的

可用信息，与其他相关临床研究结果获益一致，大大增加了现有的证据。因此，无论对于病合并 ASCVD 或心血管高风险因素的 T2DM 患者，SGLT2i 具有非常明确的改善心血管结局的作用，其中对于心力衰竭的改善尤为突出，同时也延缓肾脏疾病进展，均显示出对肾脏的保护作用。

Table 1. Study on SGLT2i improving cardiovascular and renal outcomes
表 1. SGLT2i 改善心血管和肾脏结局的研究

参数	DAPA-CKD 研究[4]	DAPA-HF 研究[5]	EMPA-KIDNEY 研 究[6]	CREDENCE 研究 [7]
药物名称	达格列净	达格列净	恩格列净	卡格列净
剂量(mg)	10 mg qd	10 mg qd	10 mg qd	100 mg qd
样本量(例)	4304	4744	6609	4401
平均年龄(岁)	62	66.3	63.8	63.0
平均糖化血红蛋白基线(%)	7.8	-	-	8.3
合并 ASCVD [例(%)]	-	-	1765 (26.7)	2220 (50.4)
心衰病史[例(%)]	468 (10.9)	4744 (100.0)	-	652 (14.8)
随访周期中位数(年)	2.4	1.5	2.0	2.6
3P-MACE [HR 95% CI]	0.74 (0.56~0.98)	-	-	0.80 (0.67~0.95)
心血管死亡	0.70 (0.53~0.92)	0.82 (0.69~0.98)	-	0.78 (0.61~1.00)
心力衰竭住院[HR (95% CI)]	0.79 (0.40~1.55)	0.70 (0.59~0.83)	-	0.61 (0.47~0.80)
肾脏结局[HR (95% CI)]	-	0.71 (0.44~1.16)	0.71 (0.62~0.81)	0.70 (0.59~0.82)
全因死亡[HR (95% CI)]	0.63 (0.56~0.98)	0.83 (0.68~1.02)	0.87 (0.70~1.08)	0.83 (0.68~1.02)
主要复合结局[HR (95% CI)]	0.57 (0.52~0.72)	0.74 (0.64~0.86)	0.72 (0.64~0.82)	0.70 (0.59~0.82)

注：ASCVD：动脉粥样硬化性心血管疾病；3P-MACE：指心血管死亡、非致死性心肌梗死、非致死性卒中事件的总和；ESKD：终末期肾病，包括 eGFR < 15 ml/(min·1.73 m²)持续 ≥ 28 d，持续透析或肾移植。DAPA-HF 研究中肾脏结局指 eGFR 持续下降超过 50%或 ESKD 或因肾脏原因死亡；CREDENCE 研究中肾脏结局指 ESKD，血肌酐加倍或者因为肾脏疾病或心血管疾病死亡的综合事件；EMPA-KIDNEY 研究中肾脏结局指 eGFR 较随机化持续下降 ≥ 40%、ESKD、eGFR 持续低于 10 ml/min/1.73 m²或肾衰竭死亡；-：无。

2.3. SGLT2i 心血管和肾脏获益的机制

2.3.1. 调节电解质

研究发现，心衰患者 Na⁺/H⁺逆向转运蛋白(NHEs)活性升高，从而导致胞质 Na⁺、Ca²⁺升高，而线粒体 Ca²⁺下降，引起心肌功能障碍[9]。SGLT2i 能够直接抑制 NHE3 活性肾小管。

Na⁺重吸收减少，增加线粒体内 Ca²⁺含量，逆转心衰患者的电解质失常[10]。同时，SGLT2i 通过降低 NHE3 活性，降低钠和葡萄糖的重吸收，改善液体潴留和高血糖状态，重建管球反馈，改善肾脏功能。

2.3.2. 控制血压

高血压对心脏及肾脏血管直接产生损伤是导致心肾功能恶化的重要原因，SGLT2i 可通过渗透性利尿、抑制交感神经、改善内皮功能等降低血压或改善心肾血管系统。实验发现[11] SGLT2i 可显著降低糖尿病大鼠尿中血管紧张素 II 和血管紧张素原的排泄水平，表明 SGLT2i 可通过抑制肾内 RAS 系统激活延缓心肾功能恶化。SGLT2i 可上调一氧化氮的生物利用度，舒张血管内皮细胞，这也可能是降压机制之一[12]。

2.3.3. 参与调节代谢

糖尿病通常伴有代谢综合征,表现为高血糖、高脂血症和高尿酸,SGLT2i 可通过调节代谢改善心肾功能。SGLT2i 通过降糖使胰岛素分泌下降,代偿性增加了胰高血糖素释放,而胰岛素促进胞外基质增殖而损害肾功能,胰高血糖素可舒张血管有益于灌注[13]。SGLT2i 促进脂肪酸的 β -氧化,增加酮体生成,改善胰岛素抵抗的同时降低血脂,通过缓解动脉硬化,从而起到心血管保护作用。高尿酸损伤内皮细胞,介导炎性反应,葡萄糖转运蛋白 9 (GLUT-9) 是主要的尿酸转运体,SGLT2i 通过降低 GLUT-9 活性,抑制尿酸在近端小管重吸收,从而增加尿酸排泄[14],减轻心血管及肾脏损伤。

2.3.4. 减轻纤维化

纤维化在心衰及肾脏功能恶化的发生和发展中发挥着重要作用。有研究发现[15],恩格列净可明显缓解心肌间质及冠状动脉纤维化,减轻冠状动脉内膜增厚,改善血管扩张功能,从而减轻心血管损伤。Korbut 等[16]发现糖尿病或非糖尿病小鼠中,SGLT2i 可以剂量依赖性方式减少肾小球系膜扩张、巨噬细胞浸润和间质纤维化。

2.3.5. 抗炎、抗氧化应激

慢性炎症、氧化应激是心血管恶化及 CKD 发生发展的因素之一,持续高血糖刺激促炎因子、活性氧(ROS)产生增加。研究表明,SGLT2i 可使肿瘤坏死因子 α 、白细胞介素-6、瘦素、TNF 受体 1、纤连蛋白 1 等多种致炎因子水平降低[17],从而延缓心血管及肾脏损伤。

2.4. SGLT2i 常见不良反应

2.4.1. 泌尿生殖道感染

SGLT2i 导致的持续高血糖环境增加了尿路感染和生殖器真菌感染风险[18]。多为轻中度细菌或真菌感染,注意个人外阴部卫生,适量饮水,保持排尿通畅,可减少感染的发生,抗感染治疗有效。

2.4.2. 糖尿病酮症酸中毒

少见但严重,SGLT2i 可使 2 型糖尿病患者 DKA 的发生风险增加至少 7 倍,其中约 70% 为非高血糖性酮症酸中毒(euDKA)。SGLT2i 相关 euDKA 患者症状不明显,而且在 SGLT2i 治疗中,会出现血糖被控制的情况下血酮依然升高的现象,与以往随着血糖降低酮症消失不同,因而易延误诊断[19]。怀疑或确诊 DKA 后应立即停用 SGLT2i 并迅速开始治疗。

2.4.3. 血容量不足

SGLT2i 所导致血容量不足的情况下,注意发生低血压及肾功能不全的风险,当肾小球滤过率低于 45 ml/min/1.73 m² 时,不建议使用 SGLT2i [3]。

3. 讨论

综上所述,本文主要从临床获益证据、作用机制和药物安全性 3 个方面总结了新型降糖药 SGLT2i。T2DM 常常合并 ASCVD、CKD,因此建议对于已诊断为其中之一患者,应该首先考虑选用已被证实改善心血管和肾脏结局的 SGLT2i,并及早启动治疗,以降低 ASCVD 和心力衰竭风险,延缓肾脏恶化进展,改善患者生存质量和延长患者寿命。

参考文献

- [1] Li, Y., Teng, D., Shi, X., Qin, G., Qin, Y., Quan, H., *et al.* (2020) Prevalence of Diabetes Recorded in Mainland China Using 2018 Diagnostic Criteria from the American Diabetes Association: National Cross Sectional Study. *BMJ*, **369**,

- m997. <https://doi.org/10.1136/bmj.m997>
- [2] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版) [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2021, 37(4): 311-398.
- [3] 葛均波, 霍勇, 高秀芳, 等. 改善心血管和肾脏结局的新型抗高血糖药物临床应用中国专家建议[J]. 中国循环杂志, 2020, 35(3): 231-238.
- [4] Wheeler, D.C., Stefánsson, B.V., Jongs, N., Chertow, G.M., Greene, T., Hou, F.F., *et al.* (2021) Effects of Dapagliflozin on Major Adverse Kidney and Cardiovascular Events in Patients with Diabetic and Non-Diabetic Chronic Kidney Disease: A Prespecified Analysis from the DAPA-CKD Trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, **9**, 22-31. [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(20\)30369-7](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(20)30369-7)
- [5] McMurray, J.J.V., Solomon, S.D., Inzucchi, S.E., Køber, L., Kosiborod, M.N., Martinez, F.A., *et al.* (2019) Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*, **381**, 1995-2008. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1911303>
- [6] The EMPA-KIDNEY Collaborative Group (2023) Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *New England Journal of Medicine*, **388**, 117-127. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2204233>
- [7] Perkovic, V., Jardine, M.J., Neal, B., Bompoint, S., Heerspink, H.J.L., Charytan, D.M., *et al.* (2019) Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *New England Journal of Medicine*, **380**, 2295-2306. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1811744>
- [8] DeFronzo, R.A., Norton, L. and Abdul-Ghani, M. (2016) Renal, Metabolic and Cardiovascular Considerations of SGLT2 Inhibition. *Nature Reviews Nephrology*, **13**, 11-26. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2016.170>
- [9] Cingolani, H.E. and Ennis, I.L. (2007) Sodium-Hydrogen Exchanger, Cardiac Overload, and Myocardial Hypertrophy. *Circulation*, **115**, 1090-1100. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.106.626929>
- [10] Baartscheer, A., Schumacher, C.A., Wüst, R.C.I., Fiolet, J.W.T., Stienen, G.J.M., Coronel, R., *et al.* (2016) Empagliflozin Decreases Myocardial Cytoplasmic Na^+ through Inhibition of the Cardiac Na^+/H^+ Exchanger in Rats and Rabbits. *Diabetologia*, **60**, 568-573. <https://doi.org/10.1007/s00125-016-4134-x>
- [11] Shin, S.J., Chung, S., Kim, S.J., Lee, E., Yoo, Y., Kim, J., *et al.* (2016) Effect of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitor, Dapagliflozin, on Renal Renin-Angiotensin System in an Animal Model of Type 2 Diabetes. *PLOS ONE*, **11**, e0165703. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0165703>
- [12] Durante, W., Behnammanesh, G. and Peyton, K.J. (2021) Effects of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors on Vascular Cell Function and Arterial Remodeling. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article 8786. <https://doi.org/10.3390/ijms22168786>
- [13] Koike, Y., Shirabe, S., Maeda, H., Yoshimoto, A., Arai, K., Kumakura, A., *et al.* (2019) Effect of Canagliflozin on the Overall Clinical State Including Insulin Resistance in Japanese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Research and Clinical Practice*, **149**, 140-146. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.01.029>
- [14] Yip, A.S.Y., Leong, S., Teo, Y.H., Teo, Y.N., Syn, N.L.X., See, R.M., *et al.* (2022) Effect of Sodium-Glucose Cotransporter-2 (SGLT2) Inhibitors on Serum Urate Levels in Patients with and without Diabetes: A Systematic Review and Meta-Regression of 43 Randomized Controlled Trials. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*, **13**. <https://doi.org/10.1177/20406223221083509>
- [15] Lin, B., Koibuchi, N., Hasegawa, Y., Sueta, D., Toyama, K., Uekawa, K., *et al.* (2014) Glycemic Control with Empagliflozin, a Novel Selective SGLT2 Inhibitor, Ameliorates Cardiovascular Injury and Cognitive Dysfunction in Obese and Type 2 Diabetic Mice. *Cardiovascular Diabetology*, **13**, Article No. 148. <https://doi.org/10.1186/s12933-014-0148-1>
- [16] Korb, A.I., Taskaeva, I.S., Bgatova, N.P., Muraleva, N.A., Orlov, N.B., Dashkin, M.V., *et al.* (2020) SGLT2 Inhibitor Empagliflozin and DPP4 Inhibitor Linagliptin Reactivate Glomerular Autophagy in *db/db* Mice, a Model of Type 2 Diabetes. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article 2987. <https://doi.org/10.3390/ijms21082987>
- [17] Bonnet, F. and Scheen, A.J. (2018) Effects of SGLT2 Inhibitors on Systemic and Tissue Low-Grade Inflammation: The Potential Contribution to Diabetes Complications and Cardiovascular Disease. *Diabetes & Metabolism*, **44**, 457-464. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2018.09.005>
- [18] McGovern, A.P., Hogg, M., Shields, B.M., Sattar, N.A., Holman, R.R., Pearson, E.R., *et al.* (2020) Risk Factors for Genital Infections in People Initiating SGLT2 Inhibitors and Their Impact on Discontinuation. *BMJ Open Diabetes Research & Care*, **8**, e001238. <https://doi.org/10.1136/bmjdc-2020-001238>
- [19] 纪立伟. 关注钠-葡萄糖转运蛋白 2 抑制剂引起的非高血糖性酮症酸中毒[J]. 药物不良反应杂志, 2021, 23(6): 281-284.