·综 述·

索格列净在心血管疾病中的研究进展

徐建华[1]，王世亚[2*]
（1. 海安市人民医院临床药学室，江苏海安 226600；2. 海安市人民医院心血管内科，江苏海安 226600）

摘要：索格列净（sotagliflozin）是一种对钠 - 葡萄糖协同转运蛋白（sodium-dependent glucose transporters，SGLT）1、2 有双重抑制作用的药物，对 SGLT1 的抑制可抑制消化道葡萄糖和半乳糖的吸收，对 SLGT2 抑制则是减少肾小管对葡萄糖的重吸收，已被证明可有效治疗 2 型糖尿病（diabetes mellitus）。近年来，其在心血管疾病方面显示出巨大潜力。索格列净能降低 2 型糖尿病伴心血管危险因素患者的心血管不良事件。该文通过对近年来国内外索格列净对糖尿病合并心血管疾病应用的研究进行归纳总结，以期为索格列净在心血管方面的进一步应用提供指导。

关键词：索格列净；糖尿病；心血管；心力衰竭
中图分类号：R977.9；R54　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188（2023）11-1215-04
DOI：10.13683/j.wph.2023.11.015

Research progress of sotagliflozin in cardiovascular disease

XU Jianhua[1], WANG Shiya[2*]
（*1. Department of Clinical Pharmacy, Haian People's Hospital, Haian 226600, Jiangsu Province, China;*
2. Department of Cardiology, Haian People's Hospital, Haian 226600, Jiangsu Province, China）

Abstract: Sotagliflozin is a drug with dual inhibitory effects on sodium-dependent glucose transporters（SGLT）1 and 2. Inhibition of SGLT1 can inhibit glucose and galactose absorption in the digestive tract, and inhibition of SLGT2 can reduce glucose reabsorption in the renal tubules. Sotagliflozin has been shown to be effective in the treatment of type 2 diabetes mellitus. In recent years, it has shown great potential in cardiovascular diseases. Soglitazone can reduce adverse cardiovascular events in type 2 diabetes patients with cardiovascular risk factors. This article summarized the research on the application of sotagliflozin in diabetes mellitus complicated with cardiovascular diseases at home and abroad in recent years, in order to provide guidance for the further application of sotagliflozin in cardiovascular diseases.

Key words: sotagliflozin; diabetes melltius; cardiovascular; heart failure

心血管疾病是糖尿病（diabetes mellitus，DM）患者常见并发症，且是导致 DM 患者死亡的首要原因，约一半的 2 型 DM 患者死于心血管疾病[1]。DM 患者冠状动脉的张力会明显升高，并呈现出轻度的弥漫状动脉粥样硬化，当合并心血管疾病之后，其猝死风险会显著上升[2]。同时，DM 与心血管疾病的发生密切相关[3]。DM 已成为心血管疾病发生的预测指标及高危因素之一[1]。新型降糖药物索格列净（sotagliflozin）能显著降低 2 型 DM 患者心血管危险因素，对心血管系统具有一定保护作用，或能为该类患者提供新的治疗选择。

1 索格列净的药理作用机制

钠 - 葡萄糖协同转运蛋白（sodium-dependent glucose transporters，SGLT）主要有 2 种，即 SGLT1 和 SGLT2。SGLT1 主要表达于小肠刷状缘和肾近曲

收稿日期：2023-06-19
作者简介：徐建华，副主任药师，临床药学负责人，研究方向：心血管临床药学。
通讯作者：王世亚，副主任医师，心内科副主任，研究方向：心血管内科各种常见病的诊治。
基金项目：2022年度南通大学临床医学专项项目（2022LY004）

小管的 S3 节段中，少量表达于心脏、气管和脑，主要负责转运肠腔中的葡萄糖和半乳糖，吸收肾近曲小管中未被 SGLT2 重吸收的葡萄糖。SGLT2 特定表达于肾近曲小管 S1 段，负责肾近曲小管对原尿中葡萄糖的重吸收，介导约 90% 的肾葡萄糖重吸收。索格列净作为一种 SGLT1/SGLT2 双重抑制剂，既可以抑制 SGLT2 从而增加葡萄糖的排出，也可以通过抑制 SGLT1 减少经胃肠道入血的葡萄糖，从而有效降低血糖水平[4—6]。抑制 SGLT1 可能与心血管事件发生率降低有关[7]。

2 索格列净在心血管疾病中的相关研究

2.1 SOLOIST-WHF 研究

SOLOIST-WHF 研究是一项多中心、双盲临床研究，旨在评估因心力衰竭（heart failure，HF）恶化住院的 DM 患者应用索格列净的有效性及安全性[8]。该研究共纳入 1 222 例患者，中位随访 9 个月，主要终点事件包括心血管相关死亡、因 HF 住院或急诊就诊。结果显示，索格列净组的主要复合终点事件发生率较安慰剂组下降 33%[风险比（hazard ratio，HR）= 0.67，95% 置信区间（confidence interval，CI）：0.52 ～ 0.85，$P < 0.001$]；不良反应方面，索格列净组腹泻（6.1% *vs* 3.4%）及严重低血糖（1.5% *vs* 0.3%）发生率均高于安慰剂组。该结果表明索格列净对心血管不良事件具有改善作用。SOLOIST-WHF 研究原计划进一步评估上述获益是否可扩展至射血分数保留的 HF 患者，但由于研究提前终止，且样本量较小，故未能在此方面得出确切结论。不过，越来越多的临床证据支持将 SGLT2 抑制剂用于射血分数降低的 HF（伴或不伴 DM）患者[9—13]。

抑制 SGLT2 的获益机制仍在探究中。肾脏葡萄糖排泄增加是已明确的作用机制，其可产生利钠、利尿作用，有利于减轻体质量，改善心肌能量，降低尿酸水平等，也有降低血压和改善左心室肥厚的报道[14—16]。然而，SOLOIST-WHF 研究并未能揭示索格列净对 SGLT1 的抑制是否有临床获益，仍需通过与选择性 SGLT2 抑制剂作进一步直接比较试验来明确。

2.2 SCORED 研究

SCORED 研究是一项多中心、双盲研究，探究索格列净对 DM 患者的心血管保护作用及安全性[17]。该研究共纳入 10 584 例合并肾功能损伤的 2 型 DM 患者，随机分配到索格列净组及安慰剂组，接受相应干预。结果显示，索格列净组主要复合终点事件（心血管相关死亡、因 HF 住院或急诊就诊）较安慰剂组下降 26%（HR = 0.74，95%CI：0.63 ～ 0.88，$P < 0.001$），另一主要复合终点事件［首次心血管死亡、非致死性心肌梗死（myocardial infarct，MI）或非致死性脑卒中（stroke）］发生率较安慰剂下降 23%（95%CI：0.65 ～ 0.91，$P = 0.002$）；在安全性方面，索格列净组严重不良反应发生率低于安慰剂组（23.4% *vs* 25.2%），而索格列净组常见不良事件发生率高于安慰剂组，包括腹泻（8.5% *vs* 6.0%，$P < 0.001$）、DM 酮症酸中毒（0.6% *vs* 0.3%，$P = 0.02$）、生殖器真菌感染（2.4% *vs* 0.9%，$P < 0.001$）及血容量减少（5.3% *vs* 4.0%，$P = 0.003$）等。SCORED 研究因资金等各种原因而提前终止[18—21]。该研究结果提示，索格列净可有效改善 DM 患者心血管预后，但对于抑制 SGLT1 所提供的额外心血管获益是否大于抑制 SGLT2 所得仍有待确定。此外，由于研究提前结束，对于索格列净能否延缓肾脏疾病进展仍无明确结果，还需更多长期研究以完善评估。

2.3 两项研究的汇总分析

综合分析 SOLOIST-WHF 和 SCORED 研究可以发现，与安慰剂相比，索格列净能明显降低有 HF 病史者心血管相关死亡、因 HF 住院或急诊就诊等不良事件发生风险，且射血分数 40% ～ 50% 的患者较射血分数≤ 40% 者获益更明显。

既往研究显示，SGLT2 抑制剂能显著降低主要不良心血管事件（major adverse cardiovascular events，MACE）发生率，包括心血管相关死亡、非致死性 MI 和非致死性脑卒中[9,22—23]。这些研究随访时间 2 ～ 3 年，MACE 事件率较安慰剂下降幅度在

14% ～ 20%。而 SCORED 研究的中位随访时间仅 16 个月，其显现出的改善效果更优、起效更早。此外，SCORED 研究结果还显示，索格列净可显著降低 MI 及脑卒中的发生风险，但 COVT 研究却得出相反结论，认为 SGLT2 抑制剂并不能减少致死性 MI 及脑卒中的发生 [24]。

索格列净较单一 SGLT2 抑制剂能更好地降低 MACE 发生风险，可能与其兼有 SGLT1 抑制作用相关，后者通过抑制肠道葡萄糖重吸收，降低餐后血糖水平，从而降低心血管事件的发生风险 [7]。但由于 SGLT2 抑制剂的临床获益已经获得多项随机对照研究的反复证实，因此，在抑制 SGLT2 的基础上，抑制 SGLT1 是否能给心血管系统带来独立的获益及其作用机制，仍需更多研究加以明确。

2.4 两项研究的局限性

研究最初设计的主要终点是心血管相关死亡及因 HF 住院，由于资金问题加之新型冠状病毒肺炎疫情影响提前终止，并对研究方案作了相应调整。因研究提前终止，未能获得足够的样本量，从而影响结果的准确性。此外，受资金影响，研究中的结局事件判定都无法由专门的终点委员会认定，而是根据研究者报告来认定 [25—26]，因此，可能存在偏差，最终因为两项研究都为双盲设计，主观影响相对较小，仍得到了极有意义的索格列净对 HF 和主要心血管不良事件的获益证据。

2.5 FDA 新增适应证

2023 年 5 月 26 日，莱斯康制药宣布美国 FDA 已批准索格列净用于 HF 患者以及存在心血管高危因素的患者，以降低死亡、因 HF 住院和急诊就诊的风险 [27]。

3 安全性

在 SCORED 研究和 SOLOIST-WHF 研究中，索格列净组较显著的不良反应为腹泻，可能与其 SGLT1 抑制靶点在肠道有关。SCORED 研究中，索格列净组血容量不足、生殖器感染和 DM 酮症酸中毒发生率也略高于安慰剂组；SOLOIST-WHF 研究中，索格列净组低血糖发生率明显高于安慰剂组 [8,17]。相关机制仍需进一步研究明确。

4 总结与展望

具有 SGLT1 和 SGLT2 双重抑制作用的索格列净，能显著降低合并中度肾功能受损 DM 患者的复合心血管事件、因 HF 住院和急诊就诊率，还能显著降低 MI 和脑卒中的发生风险。SCORED 及 SOLOIST-WHF 研究结果提示，同时抑制 SGLT1 和 SGLT2 可能获得协同的心血管保护作用。需要注意的是，索格列净的不良事件发生率，尤其是腹泻发生率似较其他 SGLT2 抑制剂更高。此外，索格列净的 SGLT1 抑制作用究竟能否带来更多的心血管获益，或更多的安全性顾虑，仍待进一步的研究来证明。

参考文献：

[1] 李钰. 新型降糖药对2型糖尿病患者卒中和心血管结局影响的meta分析[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2022.

[2] Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, *et al*. Prognostic implications of biomarker assessments in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: a secondary analysis of a randomized clinical trial[J]. J Am Med Assoc Cardiol, 2016, 1(9): 989-998.

[3] 潘丽. 糖尿病与心血管疾病相互联系分析[J]. 糖尿病新世界, 2015, (7): 134.

[4] 朱思梅, 杨汉跃, 王建涛. SGLT1/SGLT2双重抑制剂索格列净用于1型糖尿病的研究进展[J]. 中国新药与临床杂志, 2018, 37(10): 537-540.

[5] 杨中兴, 贺岩, 杨龙, 等. SGLT1/2双靶点抑制剂的研究进展[J]. 中南药学, 2021, 19(9): 1776-1785.

[6] Powell DR, Zambrowicz B, Morrow L, *et al*. Sotagliflozin decreases postprandial glucose and insulin concentrations by delaying intestinal glucose absorption[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2020, 105(4): e1235-e1249.

[7] Seidelmann SB, Feofanova E, Yu B, *et al*. Genetic variants in SGLT1, glucose tolerance, and cardiometabolic risk[J]. J Am Coll Cardiol, 2018, 72(15): 1763-1773.

[8] Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, *et al*. Sotagliflozin in patients with diabetes and recent worsening heart failure[J]. N Engl J Med, 2021, 384(2): 117-128.

[9] Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, *et al*. Dapagliflozin and

cardiovascular outcomes in type 2 diabetes[J]. N Engl J Med, 2019, 380(4): 347-357.

[10] Kato ET, Silverman MG, Mosenzon O, *et al*. Effect of dapagliflozin on heart failure and mortality in type 2 diabetes mellitus[J]. Circulation, 2019, 139(22): 2528-2536.

[11] Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, *et al*. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease[J]. N Engl J Med, 2020, 383(15): 1436-1446.

[12] Cannon CP, 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.

[13] Damman K, Beusekamp JC, Boorsma EM, *et al*. Randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre pilot study on the effects of empagliflozin on clinical outcomes in patients with acute decompensated heart failure (EMPA-RESPONSE-AHF)[J]. Eur J Heart Fail, 2020, 22(4): 713-722.

[14] Verma S, Mazer CD, Bhatt DL, *et al*. Empagliflozin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and left ventricular hypertrophy: a subanalysis of the EMPA-REG outcome trial[J]. Diabetes Care, 2019, 42(3): e42-e44.

[15] Verma S, Mazer CD, Yan AT, *et al*. Effect of empagliflozin on left ventricular mass in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease: the EMPA-HEART CardioLink-6 randomized clinical trial[J]. Circulation, 2019, 140(21): 1693-1702.

[16] Opingari E, Verma S, Connelly KA, *et al*. The impact of empagliflozin on kidney injury molecule-1: a subanalysis of the Effects of empagliflozin on cardiac structure, function, and circulating biomarkers in patients with type 2 diabetes CardioLink-6 trial[J]. Nephrol Dial Transplant, 2020, 35(5): 895-897.

[17] Bhatt DL, Szarek M, Pitt B, *et al*. Sotagliflozin in patients with diabetes and chronic kidney disease[J]. N Engl J Med, 2021, 384(2): 129-139.

[18] Bagiella E, Bhatt DL, Gaudino M. The consequences of the COVID-19 pandemic on non-COVID-19 clinical trials[J]. J Am Coll Cardiol, 2020, 76(3): 342-345.

[19] Gaba P, Bhatt DL. The COVID-19 pandemic: a catalyst to improve clinical trials[J]. Nat Rev Cardiol, 2020, 17(11): 673-675.

[20] Gaudino M, Arvind V, Hameed I, *et al*. Effects of the COVID pandemic on active non-COVID clinical trials[J]. J Am Coll Cardiol, 2020, 76(13): 1605-1606.

[21] Selvaraj S, Greene SJ, Khatana SAM, *et al*. The landscape of cardiovascular clinical trials in the United States initiated before and during COVID-19[J]. J Am Heart Assoc, 2020, 9(18): e018274.

[22] Zinman B, Wanner C, Lachin JM, *et al*. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes[J]. N Engl J Med, 2015, 373(22): 2117-2128.

[23] Neal B, PerkovicV, Matthews DR. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes[J]. N Engl J Med, 2017, 377(21): 2099.

[24] Schnell O, Standl E, Cos X, *et al*. Report from the 5th cardiovascular outcome trial (CVOT) summit[J]. Cardiovasc Diabetol, 2020, 19(1): 47.

[25] Tyl B, Lopez Sendon J, Borer JS, *et al*. Comparison of outcome adjudication by investigators and by a central end point committee in heart failure trials: experience of the SHIFT heart failure study[J]. Circ Heart Fail, 2020, 13(7): e006720.

[26] Patel T, Tesfaldet B, Chowdhury I, *et al*. Endpoints in diabetes cardiovascular outcome trials[J]. Lancet, 2018, 391(10138): 2412.

[27] Lexicon Pharmaceuticals. Lexicon announces FDA approval of Inpefa (sotagliflozin) for treatment of heart failure[EB/OL]. [2023-06-01]. https://www.lexpharma.com/media-center/news/2023-05-26-lexicon-announces-fda-approval-of-inpefa-sotagliflozin-for-treatment-of-heart-failure.

（编辑：王 佳）