

· 综述 ·

## 钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂在心血管领域的临床应用进展

舒冰<sup>1</sup>, 陈龙威<sup>2</sup>, 沈爱宗<sup>1</sup>

(1 中国科学技术大学附属第一医院/安徽省立医院药学部, 合肥 230001; 2 广东医科大学附属第二医院药学部, 湛江 524000)

**[摘要]** 钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂(sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, SGLT2i)是一类新型口服降糖药物,其作用机制是抑制近端肾小管钠-葡萄糖重吸收,促进尿糖排泄,从而降低血糖浓度。多项研究表明 SGLT2i 的使用可以降低心血管不良事件发生的风险,改善 T2DM 合并心血管风险高危甚至心力衰竭患者的预后。本文通过对 SGLT2i 心血管系统的保护机制、循证医学证据和药物使用进展进行综述,探讨 SGLT2i 在心血管领域的临床应用。

**[关键词]** 钠-葡萄糖共转运蛋白 2; 抑制剂; 心血管获益; 心力衰竭; 临床应用

**[中图分类号]** R972 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)05-0501-06

### Progress in clinical application of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in cardiovascular field

SHU Bing<sup>1</sup>, CHEN Long-wei<sup>2</sup>, SHEN Ai-zong<sup>1</sup>

(1 Department of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of University of Science and Technology of China/Anhui Provincial Hospital, Hefei 230001, China; 2 Department of Pharmacy, The Second Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524000, China)

**[Abstract]** Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor (SGLT2i) is a novel anti-diabetes drug with a unique mechanism of action through inhibiting renal glucose re-absorption and increasing uric glucose excretion. Several studies have shown that the use of SGLT2i can reduce the risk of adverse cardiovascular events and improve outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus at high cardiovascular risk or even heart failure. This review summarizes the protective mechanisms, evidence-based medical evidence and drug use progress and discusses the clinical use of SGLT2i in cardiovascular field.

**[Key words]** sodium-glucose cotransporter 2; inhibitor; cardiovascular benefit; heart failure; clinical application

近年来出现的包括二肽基肽酶-4 抑制剂(dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, DDP-4i)、胰高糖素样肽-1 受体激动剂(glucagon-like peptide-1 receptor agonist, GLP-1RA)和钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂(sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, SGLT2i)在内的新型抗高血糖药物,因其疗效确切、不易引起低

血糖的特点在临床广泛使用。糖尿病是心血管疾病的独立危险因素,目前,新型抗高血糖药物是否能给心血管疾病患者带来额外获益颇受关注,其中最引人瞩目的是 SGLT2i 在心力衰竭领域中的应用,由于其循证医学证据的更新,科研人员不断探究其心血管系统保护乃至获益机制,剖析有别于其降糖机制外的深层作用机制。本文将对 SGLT2i 在心血管系统的保护机制、循证医学证据和药物应用进展进行综述。

#### 1 SGLT2i 的作用机制

葡萄糖在肾单位近曲小管通过不同的转运体经跨细胞途径由小管液重吸收,其中关键转运体主要包括在顶端膜上的钠-葡萄糖共转运蛋白(sodium-

**[基金项目]** 合肥市“软科学”研究资助项目(2021026)

**[作者简介]** 舒冰,女,硕士,副主任药师,研究方向:临床药学。联系电话:(0551)62283379, E-mail: ahslyysb@163.com。

**[通讯作者]** 沈爱宗,男,硕士生导师,主任药师,研究方向:药事管理与药物利用评价。联系电话:(0551)62283008, E-mail: 1649441800@qq.com。

glucose cotransporters, SGLTs) 和在基底侧膜上的葡萄糖转运蛋白 (glucose transporters, GLUTs), 前者借助钠离子浓度梯度将葡萄糖转运至上皮细胞内, 后者将上皮细胞内葡萄糖顺浓度梯度以易化扩散的方式转运至细胞间液<sup>[1]</sup>。

SGLTs 包括 6 种亚型, 其中 SGLT1 和 SGLT2 分布在近曲小管, 与葡萄糖的重吸收相关。SGLT2 主要分布在近曲小管 S1 段, 负责超过 90% 的葡萄糖重吸收, 其余葡萄糖则在 S2 和 S3 段经 SGLT1 转运至上皮细胞内。SGLT2i 通过抑制 SGLT2 阻止葡萄糖在肾脏的重吸收、降低人体肾糖阈、增加尿糖发挥降低血糖的作用<sup>[2]</sup>。

## 2 SGLT2i 的心血管系统获益机制

### 2.1 优化容量管理, 降低心脏负荷

SGLT2i 能够阻止葡萄糖和钠的重吸收而引发渗透性利尿, 增加机体 24 h 尿量并且与剂量呈正相关<sup>[3]</sup>, 与传统利尿剂不同, SGLT2i 主要减少组织间液容量, 对血容量影响较小<sup>[4]</sup>, 可以避免传统利尿剂导致血容量过度减少引发的动脉充盈、器官灌注不足以及代偿性神经激素激活等不良效应。SGLT2i 在发挥容量调节作用的同时也降低血压<sup>[5-6]</sup>, 改善心脏负荷。

Chilton 等<sup>[7]</sup>开展了一项恩格列净 III 期临床试验回顾性队列研究, 评价恩格列净对 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 患者血压、动脉硬化和血管阻力指标的影响。研究对接受 12 周恩格列净治疗的 T2DM 合并高血压患者的 III 期临床试验 (EMPA-REG BP) 和接受 24 周恩格列净治疗的 T2DM 患者的 4 项 III 期临床试验 (EMPA-REG Mono, EMPA-REG Met, EMPA-REG Metsu 和 EMPA-REG PIO) 的数据进行了事后分析 (队列 1,  $n = 823$ ; 队列 2,  $n = 2477$ ), 采用 24 h 血压监测 (队列 1) 或坐姿测量 (队列 2) 检测血压。在队列 1 中观察到恩格列净降低血压, 对动脉僵硬和血管阻力的标记物下降发挥有利作用, 在队列 2 中亦观察到类似结果。

### 2.2 改善能量供给, 优化心肌代谢

葡萄糖、游离脂肪酸、氨基酸以及酮体在线粒体内经三羧酸循环彻底氧化生成三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP), 为心肌细胞机械运动供能。在健康心肌细胞中主要能量来源于游离脂肪酸的氧化 (60% ~ 90%), 其余能量则由葡萄糖、氨基酸、酮体等提供。心力衰竭疾病的进展往往也伴随着心肌能量代谢的重构, 心肌能量代谢的恶化又进一步加剧了心力衰竭疾病的发展。

在试验中可以观察到, 使用 SGLT2i 治疗后患者发生酮症酸中毒的风险增大<sup>[8]</sup>。SGLT2i 下调胰岛素/胰高血糖素比例, 促进肝脏脂肪酸转化为酮体<sup>[9-10]</sup>, 在伴有或不伴有糖尿病的患者中, 体内  $\beta$ -羟丁酸 ( $\beta$ -hydroxybutyrate,  $\beta$ -OHB) 基线水平上升<sup>[11]</sup>。 $\beta$ -OHB 被认为是一种“超级燃料”, 为能量代谢失衡的心肌细胞提供便捷高效的能量来源, Gormsen 等<sup>[12]</sup>和 Nielsen 等<sup>[13]</sup>在试验中观察到使用  $\beta$ -OHB 后心脏功能改善, 每搏输出量增加, 心脏机械效率得以提高。另外, Daniele 等<sup>[14]</sup>观察到达格列净能改善线粒体氧化供能, 增加了 ATP 的生成。但是在  $\beta$ -OHB 被心肌摄取利用环节,  $\beta$ -OHB 对心肌能量代谢的长期优化仍需确切的证据。

### 2.3 抑制钠氢交换, 延缓心肌重构

在心力衰竭状态下, 葡萄糖进一步发生糖酵解, 导致心肌细胞内  $H^+$  和乳酸蓄积,  $H^+$  通过  $Na^+/H^+$  交换器-1 ( $Na^+/H^+$  exchanger-1, NHE1) 与细胞外  $Ca^{2+}$  交换, 导致细胞内  $Ca^{2+}$  超载致使内质网应激和线粒体供能障碍<sup>[15]</sup>, 继发心肌细胞损伤。Uthman 等<sup>[16]</sup>发现在小鼠离体心脏心肌细胞中, SGLT2i 抑制 NHE1, 降低了细胞内  $Na^+$  和  $Ca^{2+}$  的浓度并通过扩张血管对心脏产生有益影响。NHE1 的过度激活与心脏疾病密切相关, 包括缺血再灌注、充血性心力衰竭等, 已经证明 NHE1 诱导心肌肥厚<sup>[17]</sup>, 而抑制 NHE1 活性可以预防延缓心肌重构的发生<sup>[18]</sup>。在 EMPA-HEART 试验中, 使用磁共振成像 (MRI) 评估左心室质量指数, 经恩格列净治疗 6 个月后, 受试者的左心室质量指数显著下降<sup>[19]</sup>。然而抑制 NHE1 并不足以解释 SGLT2i 逆转心肌肥厚的作用, SGLT2i 逆转心肌肥厚的作用是通过多个细胞因子和途径共同完成的。

## 3 SGLT2i 心血管系统获益的循证医学证据进展

由于对降糖药物心血管系统安全性的担忧, 从 2008 年开始, 美国 FDA 要求所有在美国新上市的降糖药物进行心血管结局试验 (cardiovascular outcomes trials, CVOT) 以评估其对心血管系统的安全性。CVOT 的循证医学证据推动了相关指南和共识的更新以及治疗理念的转变, 在降糖药物的选择上, 既往注重血糖控制效果和不良反应的权衡, 目前则更多考虑其心血管系统安全性乃至心血管系统获益的可能。降糖治疗由此开启新的篇章, 也为后续出现的新型降糖药物赋予更多的内涵, 其中最为耀眼的当属 SGLT2i, 表 1 列举了我国目前已上市 SGLT2i 的 CVOT。

表1 我国已上市 SGLT2i 的 CVOT 结果

| 药物                        | 恩格列净                             | 卡格列净                   | 达格列净                           | 艾托格列净                     |
|---------------------------|----------------------------------|------------------------|--------------------------------|---------------------------|
| CVOT 名称                   | EMPA-REG OUTCOME <sup>[20]</sup> | CANVAS <sup>[21]</sup> | DECLARE-TIMI 58 <sup>[8]</sup> | VERTIS CV <sup>[22]</sup> |
| 纳入样本量/ <i>n</i>           | 7 020                            | 10 142                 | 17 160                         | 8 246                     |
| 中位随访时间/年                  | 3.1                              | 2.4                    | 4.2                            | 3.5                       |
| 基线年龄/岁                    | 63.1 ± 8.6                       | 63.3 ± 8.3             | 63.9 ± 6.8                     | 64.4 ± 8.1                |
| 基线 BMI/kg·m <sup>-2</sup> | 30.6 ± 5.3                       | 32.0 ± 5.9             | 32.1 ± 6.0                     | 31.9 ± 5.4                |
| 基线 HbA1c/%                | 8.07 ± 0.85                      | 8.2 ± 0.9              | 8.3 ± 1.2                      | 8.2 ± 1.0                 |
| ASCVD 患者/ <i>n</i> (%)    | 6 964(99.2)                      | 7 324(72.2)            | 6 974(40.6)                    | 8 246(100.0)              |
| HF 患者/ <i>n</i> (%)       | 706(10.1)                        | 1 461(14.4)            | 1 724(10.0)                    | 1 958(23.7)               |
| 3P-MACE <sup>a</sup>      | 0.86(0.74 ~ 0.99)                | 0.86(0.75 ~ 0.97)      | 0.93(0.84 ~ 1.03)              | 0.97(0.85 ~ 1.11)         |
| HR(95% CI)                |                                  |                        |                                |                           |
| 心血管死亡 <sup>a</sup>        | 0.62(0.49 ~ 0.77)                | 0.87(0.72 ~ 1.06)      | 0.98(0.82 ~ 1.17)              | 0.92(0.77 ~ 1.11)         |
| HR(95% CI)                |                                  |                        |                                |                           |
| 非致死性心肌梗死                  | 0.87(0.70 ~ 1.09)                | 0.85(0.69 ~ 1.05)      | 0.89(0.77 ~ 1.01)              | 1.04(0.86 ~ 1.27)         |
| HR(95% CI)                |                                  |                        |                                |                           |
| 非致死性卒中                    | 1.24(0.92 ~ 1.67)                | 0.90(0.71 ~ 1.15)      | 1.01(0.84 ~ 1.21)              | 1.00(0.76 ~ 1.32)         |
| HR(95% CI)                |                                  |                        |                                |                           |
| 全因死亡率                     | 0.68(0.57 ~ 0.82)                | 0.87(0.74 ~ 1.01)      | 0.93(0.82 ~ 1.04)              | 0.93(0.80 ~ 1.08)         |
| HR(95% CI)                |                                  |                        |                                |                           |
| HHF                       | 0.65(0.50 ~ 0.85)                | 0.67(0.52 ~ 0.87)      | 0.73(0.61 ~ 0.88)              | 0.70(0.54 ~ 0.90)         |
| HR(95% CI)                |                                  |                        |                                |                           |

HR: 风险比; BMI: 体重指数; HbA1c: 糖化血红蛋白; ASCVD: 动脉粥样硬化性心血管疾病; HF: 心力衰竭; HHF: 因心力衰竭住院, hospitalization for heart failure; 3P-MACE: 由心血管死亡、非致死性心肌梗死、非致死性卒中组成的复合终点; a: VERTIS CV 研究中, 根据中期分析 3P-MACE 风险比为 95.6% 置信区间, 心血管死亡事件风险比为 95.8% 置信区间

**3.1 SGLT2i 的 CVOT 结果** 在降低主要心血管不良事件(major adverse cardiovascular events, MACE)风险方面, SGLT2i 的 CVOT 结果有所不同。EMPA-REG OUTCOME 研究和 CANVAS 研究显示恩格列净和卡格列净分别降低 T2DM 合并高心血管风险人群 MACE 风险达 14% (恩格列净: 95% CI: 0.74 ~ 0.99, 优效性  $P = 0.04$  和卡格列净: 95% CI: 0.75 ~ 0.97, 优效性  $P = 0.02$ ), 而 DECLARE-TIMI 58 研究和 VERTIS CV 研究则显示达格列净和艾托格列净在降低 T2DM 患者 MACE 风险方面不劣于安慰剂, 但未达优效性, 结果的差异可能与研究纳入人群特点和随访时间相关。

在降低全因死亡率风险方面, EMPA-REG OUTCOME 研究显示, 恩格列净组患者全因死亡率显著降低 32% (95% CI: 0.57 ~ 0.82), 而 CANVAS 研究则显示卡格列净降低全因死亡风险达 23% (95% CI: 0.74 ~ 1.01)。在真实世界研究 CVD-REAL 2 中发现与使用其他降糖药物的患者相比, 使用 SGLT2i 的患者全因死亡率显著降低 49% (95% CI: 0.37 ~ 0.70,  $P < 0.001$ )<sup>[23]</sup>。

**3.2 SGLT2i 在心力衰竭领域的研究** 在降低患者 HHF 风险方面, 恩格列净、卡格列净、达格列净、艾托格列净在 T2DM 患者中的获益类似, 在 EMPA-REG OUTCOME 研究、CANVAS 研究、DECLARE-TIMI 58 研究、VERTIS CV 研究中观察到相关 SGLT2i 降低 HHF 风险分别达 35% (95% CI: 0.50 ~ 0.85)、33% (95% CI: 0.52 ~ 0.87)、27% (95% CI: 0.61 ~ 0.88)、30% (95% CI: 0.54 ~ 0.90), 预示 SGLT2i 在心力衰竭领域应用的可能。

对于射血分数降低的心力衰竭(heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF)患者, DAPA-HF 研究<sup>[24]</sup>显示达格列净可以显著降低伴有或不伴有 T2DM 的 HFrEF 患者心力衰竭恶化或者心血管死亡风险(HR: 0.74; 95% CI: 0.65 ~ 0.85;  $P < 0.001$ )并改善其症状、身体功能和生活质量<sup>[25]</sup>。在一项事后亚组分析中表明, 在 DAPA-HF 研究中达格列净对使用或未使用沙库巴曲缬沙坦钠的患者有同样的疗效和安全性<sup>[26]</sup>。EMPEROR-Reduce 研究表明恩格列净能显著降低伴有或不伴有 T2DM 的 HFrEF 患者心血管死亡或 HHF 风险(HR: 0.70;

95% CI:0.58~0.85; $P<0.001$ )<sup>[27]</sup>。从纳入人群基线水平来看,EMPEROR-Reduce 研究纳入的人群心功能比 DAPA-HF 更差,平均左心室射血分数(left ventricular ejection fraction,LVEF)为 27.7%,N 末端 B 型利钠肽前体(N-terminal B-type natriuretic peptide,NT-proBNP)中位值为 1 887 pg·mL<sup>-1</sup>,可以在亚组结果中观察到心脏功能越差的患者越能从恩格列净中获益[LVEF $\leq$ 30%且 NT-proBNP $\geq$ 中位值(HR:0.65,95% CI:0.53~0.79);LVEF $\leq$ 30%且 NT-proBNP<中位值(HR:0.70,95% CI:0.53~0.93);LVEF>30%(HR:0.99,95% CI:0.76~1.31)]。

对于射血分数保留的心力衰竭(heart failure with preserved ejection fraction,HFpEF)患者,EMPEROR-Preserved 研究<sup>[28]</sup>显示恩格列净能显著降低 HFpEF 患者主要复合终点事件(心血管死亡或 HHF)的风险(HR:0.79;95% CI:0.69~0.90; $P<0.001$ ),无论是否伴有 T2DM,这主要得益于恩格列净显著降低患者因心衰住院总次数(HR:0.73;95% CI:0.61~0.88; $P<0.001$ ),这为 SGLT2i 在 HFpEF 患者中的使用提供了有力的循证医学证据。DELIVER 研究是一项纳入 6 000 多例 HFpEF 患者(LVEF>40%)的国际多中心、随机、双盲对照试验<sup>[29]</sup>,在心衰标准治疗下评估达格列净和安慰剂的有效性和安全性,主要终点是心血管死亡或恶化的心力衰竭事件(HHF 或紧急心力衰竭就诊)构成的复合事件,预计于 2022 年获得试验结果。

**3.3 SGLT2i 在慢性肾脏病(chronic kidney disease,CKD)的研究进展** 心脏功能与肾脏功能息息相关,一方面肾脏功能恶化会增加心脏负荷,另一方面心排量下降导致肾脏灌注不足,越来越多的证据表明 SGLT2i 亦有肾脏保护作用,能够提高 CKD

患者的临床预后。CREDESCENCE 研究显示卡格列净显著降低 T2DM 合并 CKD 患者主要复合终点事件(终末期肾脏病、血清肌酐水平加倍或者肾脏或心血管原因死亡)的风险(HR:0.70;95% CI:0.59~0.82; $P=0.000\ 01$ )和肾脏复合结局(终末期肾脏病、血清肌酐水平加倍或者肾脏原因死亡)的风险(HR:0.66;95% CI:0.53~0.81; $P<0.001$ )<sup>[30]</sup>。DAPA-CKD 研究则显示在 CKD 患者[估算肾小球滤过率(eGFR)为 25~75 mL·min<sup>-1</sup>·1.73 m<sup>-2</sup>]中,不论是否合并糖尿病,达格列净组发生复合终点事件(eGFR 持续降低 $\geq$ 50%、终末期肾脏病或者肾脏或心血管原因死亡)的风险显著低于安慰剂组(HR:0.61;95% CI:0.51~0.72; $P<0.001$ )<sup>[31]</sup>。

#### 4 SGLT2i 的临床应用与安全性

**4.1 临床应用** SGLT2i 作为新型抗高血糖药物,可以单用或联合二甲双胍用于 T2DM 成人患者,但不适用于 1 型糖尿病患者或用于治疗糖尿病酮症酸中毒。基于 DAPA-HF 研究和 EMPEROR-Reduce 研究的结果,达格列净被批准用于 HFrEF 的患者以进一步提高其临床预后,恩格列净被美国 FDA 批准用于 HFrEF 的治疗(国内未批准该适应证)。基于 DAPA-CKD 研究的结果,达格列净被美国 FDA 批准用于 CKD 的治疗(国内未批准该适应证)。基于 EMPEROR-Preserved 研究结果,美国 FDA 批准恩格列净用于 HFpEF 的治疗。

SGLT2i 的药动学参数见表 2。恩格列净口服生物利用度仅 60%,而艾托格列净口服生物利用度达 100%,SGLT2i 口服给药后 1.0~2.0 h 达到峰值血药浓度,血浆蛋白结合率均在 90% 左右,0-葡糖醛酸化为本类药物主要代谢途径,几乎不经 CYP450 酶系代谢(恩格列净几乎不经肝脏代谢),消除半衰期约为 14 h。

表 2 SGLT2i 适应证、用药剂量及药动学参数

| 参数          | 恩格列净                    | 卡格列净     | 达格列净                        | 艾托格列净    |
|-------------|-------------------------|----------|-----------------------------|----------|
| 适应证         | T2DM/HFrEF <sup>a</sup> | T2DM     | T2DM/HFrEF/CKD <sup>b</sup> | T2DM     |
| 用于 HF 剂量/mg | 10, <i>qd</i>           | —        | 10, <i>qd</i>               | —        |
| 生物利用度/%     | 60                      | 65       | 78                          | 100      |
| 血药浓度达峰时间/h  | 1.0~1.5                 | 1.0~2    | <2                          | 1        |
| 血浆蛋白结合率/%   | 86.2                    | 99       | 91                          | 93.6     |
| 稳态分布容积/L    | 73.8                    | 83.5     | 118                         | 85.5     |
| 清除半衰期/h     | 12.4                    | 13.1     | 12.9                        | 16.6     |
| 主要代谢消除途径    | 肾脏、粪便                   | 肝脏、肾脏、粪便 | 肝脏、肾脏、粪便                    | 肝脏、肾脏、粪便 |

数据来源于相关药品说明书;a:恩格列净 HFrEF 适应证已获得美国 FDA 批准,国内未批准该适应证;b:达格列净 CKD 适应证已获得美国 FDA 批准,国内未批准该适应证

由于 SGLT2i 的降糖作用和心血管系统保护作用与肾功能相关,肾功能不全患者应在充分评估后启用 SGLT2i。不同 SGLT2i 的使用对 eGFR 要求不尽相同,鉴于 SGLT2i 对肾脏的保护作用,轻、中度肾功能不全患者可以尝试使用后评估后续方案,在终末期肾脏疾病和接受透析治疗的患者中,一方面由

于 SGLT2i 的血浆蛋白结合率高不易被透析出体外,另一方面由于肾功能的严重减退,药物作用甚微,故这部分患者应禁止使用 SGLT2i。

在临床试验中,轻、中度肝功能不全患者不影响药物治疗,因未有重度肝功能不全的使用经验,故不推荐在该类患者中使用,具体用药建议见表 3。

表 3 肝肾功能不全患者用药建议

| 特殊人群                | 恩格列净                                | 卡格列净   | 达格列净 <sup>a</sup>   | 艾托格列净                                   |
|---------------------|-------------------------------------|--|---|---|
| 肾功能不全患者(依据 eGFR 评估) | <45 不应使用;<br>持续 <45 应停用;<br><30 禁用  | ≥45 至 <60 日剂量限定为<br>100 mg, qd;<br><45 不建议使用;<br>持续 <45 不建议使用;<br><30 禁用 | 用于 HF <sub>r</sub> EF:<br>>30 无需调整用量;<br><30 的 HF <sub>r</sub> EF 患者没有充足的数据以得出给药结论<br>用于 T2DM:<br>>30 至 <40 时不建议使用; <30 时禁用 | <60 不推荐使用;<br>持续 <60 不推荐继续使用;<br><30 禁用 |
| 终末期肾脏疾病和接受透析治疗的患者禁用 |                                     |  |   |   |
| 肝功能不全患者             | 轻、中度肝功能不全的患者无需调整剂量,重度肝功能不全的患者尚不推荐使用 |  |   |   |

数据来源于相关药品说明书;eGFR:估算肾小球滤过率,单位为 mL·min<sup>-1</sup>·1.73 m<sup>-2</sup>;a:DAPA-CKD 研究纳入人群 eGFR 为 25~75 mL·min<sup>-1</sup>·1.73 m<sup>-2</sup>

**4.2 不良反应** SGLT2i 的主要不良反应有生殖器感染、尿路感染、糖尿病酮症酸中毒、低血压、急性肾损伤、低密度脂蛋白胆固醇升高等<sup>[33]</sup>。SGLT2i 增加尿糖,泌尿系统和生殖系统感染的风险上升,且女性发生风险高于男性。尿糖增加诱发渗透性利尿又会引发因血容量下降导致的不良反应,如血压下降、直立性低血压、急性肾损伤,严重可致昏厥。在低血糖方面,SGLT2i 的降糖作用不依赖胰岛素,单独使用发生低血糖风险甚微。

以使用恩格列净 10 mg 的不良反应发生风险为例:尿路感染为 9.3%;女性生殖器感染为 5.4%;血脂异常为 3.9%;排尿增加为 3.4%;低血压、糖尿病酮症酸中毒、急性肾损伤均低于 2%。陈琪莹等<sup>[32]</sup>通过美国 FDA 不良事件呈报系统对 SGLT2i(达格列净、恩格列净、卡格列净)不良反应的分析中,恩格列净发生低血压和糖尿病酮症酸中毒的风险较达格列净、卡格列净高,达格列净发生尿路感染和血脂异常的风险较恩格列净、卡格列净高,卡格列净发生急性肾损伤/肾损伤和生殖器真菌感染的风险较达格列净、恩格列净高。值得关注的是,在 CANVAS 研究中观察到卡格列净较安慰剂增加了下肢截肢的风险(主要是脚趾和足中部位,HR:1.97,95% CI:1.41~2.75)。

**4.3 相互作用** SGLT2i 与利尿剂联合给药可导致尿量增加和尿频,可能增加血容量不足的风险;与胰

岛素或胰岛素促泌剂联合使用可能增加低血糖风险。SGLT2i 主要经尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶(UGT)系代谢,几乎不经 CYP450 酶系代谢,与其他常用处方药物联用时基本不会影响联用药物的药动学<sup>[34]</sup>。卡格列净与利福平(UGT 酶的非选择诱导剂)联用时,后者能增加前者代谢,可能导致卡格列净疗效降低;卡格列净 300 mg 与地高辛联用时后者血药浓度增加,应考虑进行适当的监测。

## 5 SGLT2i 在心血管领域的临床地位

基于 SGLT2i 循证医学证据的夯实,《中国 2 型糖尿病防治指南》2020 年版推荐合并动脉粥样硬化性心血管疾病或心血管风险高危的 T2DM 患者,不论其 HbA<sub>1C</sub> 是否达标,只要没有禁忌证都应在二甲双胍的基础上加用 GLP-1RA 或 SGLT2i;合并心力衰竭的 T2DM 患者,只要没有禁忌证都应在二甲双胍的基础上加用 SGLT2i。欧洲心脏病学会发布的《急慢性心力衰竭管理指南》2021 年版基于 DAPA-HF 研究和 EMPEROR-Reduce 研究结果,充分肯定了达格列净和恩格列净在改善 HF<sub>r</sub>EF 患者临床预后方面的积极作用,推荐所有 HF<sub>r</sub>EF 患者不论是否合并 T2DM,都应使用达格列净或恩格列净以降低 HHF 和死亡的风险。

## 6 结语

对心力衰竭疾病的认知,从 20 世纪 40 年代的 心脏解剖学阶段,经历了血流动力学模型阶段,到

20 世纪 90 年代的神经内分泌代偿认知阶段,每一次治疗理念的转变都离不开对疾病机制和对药效学的深刻理解,而 SGLT2i 在心血管领域的应用使循证医学大放异彩。大量循证医学证据证明,在心力衰竭“金三角”药物的使用下,SGLT2i 仍能给 HF<sub>r</sub>EF 患者带来让人意想不到的获益,期待未来 SGLT2i 在 HF<sub>p</sub>EF、急性心力衰竭等相关心血管领域更多的循证证据和应用。

## [ 参 考 文 献 ]

- [1] SALA-RABANAL M, HIRAYAMA BA, GHEZZI C, *et al.* Revisiting the physiological roles of SGLTs and GLUTs using positron emission tomography in mice[J]. *J Physiol*, 2016, 594(15): 4425 - 4438.
- [2] GHEZZI C, YU AS, HIRAYAMA BA, *et al.* Dapagliflozin binds specifically to sodium-glucose cotransporter 2 in the proximal renal tubule[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2017, 28(3): 802 - 810.
- [3] LIST JF, WOO V, MORALES E, *et al.* Sodium-glucose cotransport inhibition with dapagliflozin in type 2 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2009, 32(4): 650 - 657.
- [4] HALLOW KM, HELMLINGER G, GREASLEY PJ, *et al.* Why do SGLT2 inhibitors reduce heart failure hospitalization? A differential volume regulation hypothesis[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2018, 20(3): 479 - 487.
- [5] TIKKANEN I, NARKO K, ZELLER C, *et al.* Empagliflozin reduces blood pressure in patients with type 2 diabetes and hypertension[J]. *Diabetes Care*, 2015, 38(3): 420 - 428.
- [6] KARIO K, OKADA K, KATO M, *et al.* 24-hour blood pressure-lowering effect of an SGLT-2 inhibitor in patients with diabetes and uncontrolled nocturnal hypertension: results from the randomized, placebo-controlled SACRA study[J]. *Circulation*, 2018, 139(18): 2089 - 2097.
- [7] CHILTON R, TIKKANEN I, CANNON CP, *et al.* Effects of empagliflozin on blood pressure and markers of arterial stiffness and vascular resistance in patients with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2015, 17(12): 1180 - 1193.
- [8] 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.
- [9] KIM JH, LEE M, KIM SH, *et al.* Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors regulate ketone body metabolism via inter-organ crosstalk[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2019, 21(4): 801 - 811.
- [10] 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.
- [11] 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.
- [12] GORMSEN LC, SVART M, THOMSEN HH, *et al.* Ketone body infusion with 3-hydroxybutyrate reduces myocardial glucose uptake and increases blood flow in humans: a positron emission tomography study[J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(3): e005066.
- [13] NIELSEN R, MØLLER N, GORMSEN LC, *et al.* Cardiovascular effects of treatment with the ketone body 3-hydroxybutyrate in chronic heart failure patients[J]. *Circulation*, 2019, 139(18): 2129 - 2141.
- [14] DANIELE G, XIONG J, SOLIS-HERRERA C, *et al.* Dapagliflozin enhances fat oxidation and ketone production in patients with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2016, 39(11): 2036 - 2041.
- [15] MOHSIN AA, THOMPSON J, HU Y, *et al.* Endoplasmic Reticulum stress-induced complex I defect: central role of calcium overload[J]. *Arch Biochem Biophys*, 2020, 683: 108299.
- [16] UTHMAN L, BAARTSCHEER A, BLEIJLEVEN B, *et al.* Class effects of SGLT2 inhibitors in mouse cardiomyocytes and hearts: inhibition of Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger, lowering of cytosolic Na<sup>+</sup> and vasodilation[J]. *Diabetologia*, 2018, 61(3): 722 - 726.
- [17] MRAICHE F, FLIEGEL L. Elevated expression of activated Na<sup>+</sup>(+)/H<sup>+</sup>(+) exchanger protein induces hypertrophy in isolated rat neonatal ventricular cardiomyocytes[J]. *Mol Cell Biochem*, 2011, 358(1-2): 179 - 187.
- [18] CHAHINE M, BKAILY G, NADER M, *et al.* NHE-1-dependent intracellular sodium overload in hypertrophic hereditary cardiomyopathy: prevention by NHE-1 inhibitor[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2005, 38(4): 571 - 582.
- [19] 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.
- [20] 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.
- [21] NEAL B, PERKOVIC V, MAHAFFEY KW, *et al.* Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(7): 644 - 657.
- [22] 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.
- [23] KOSIBOROD M, LAM CSP, 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.
- [24] MCMURRAY JJV, SOLOMON SD, INZUCCHI SE, *et al.* Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(21): 1995 - 2008.
- [25] KOSIBOROD MN, JHUND PS, DOCHERTY KF, *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*, 2020, 141(2): 90 - 99.
- [26] SOLOMON SD, JHUND PS, CLAGGETT BL, *et al.* Effect of dapagliflozin in patients with HF<sub>r</sub>EF treated with sacubitril/valsartan: the DAPA-HF trial[J]. *JACC Heart Fail*, 2020, 8(10): 811 - 818.
- [27] PACKER M, ANKER SD, BUTLER J, *et al.* Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(15): 1413 - 1424.
- [28] ANKER SD, BUTLER J, FILIPPATOS G, *et al.* Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction[J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(16): 1451 - 1461.
- [29] SOLOMON SD, DE BOER RA, 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.
- [30] PERKOVIC V, JARDINE MJ, NEAL B, *et al.* Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(24): 2295 - 2306.
- [31] 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.
- [32] 陈琪莹, 李毅敏, 张吟. 基于 FAERS 对钠-葡萄糖协同转运蛋白-2 抑制剂不良反应的分析研究[J]. *中国现代应用药学*, 2021, 38(14): 1729 - 1733.
- [33] 唐明娟, 李凝旭. 钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂降糖作用外肾脏保护机制研究进展[J]. *中国新药杂志*, 2021, 30(14): 1289 - 1295.
- [34] 赵美, 陈莉娜, 黄琳, 等. 钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂的药理学作用及临床应用进展[J]. *中国新药杂志*, 2021, 30(9): 797 - 802.

编辑:蒋欣欣/接受日期:2022-05-10