

心血管疾病

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.002543

卡格列净对心力衰竭的影响

胡志明¹, 欧阳家和², 李延菁², 朱凌燕¹

(1. 南昌大学第一附属医院内分泌科, 南昌 330006; 2. 南昌大学第一临床医学院, 南昌 330006)

【摘要】卡格列净是一种活性小分子钠-葡萄糖协同转运蛋白-2(sodium-glucose co-transporter type 2, SGLT2)抑制剂, 因其独特的作用机制成为近年来糖尿病研究的新热点。卡格列净不仅具有降低血糖及糖化血红蛋白的作用, 还有其他额外效应, 如减轻体重、降低血压、抑制炎症反应和改善心血管结局等, 提示其可能对心力衰竭有直接或间接保护效应。心力衰竭是糖尿病最常见的终末事件之一, 这使得卡格列净在心力衰竭的应用中有广阔前景。本研究就卡格列净对心力衰竭影响的可能机制作一综述。

【关键词】糖尿病; 钠-葡萄糖协同转运蛋白-2抑制剂; 卡格列净; 心力衰竭

【中图分类号】R977.1*5

【文献标志码】A

【收稿日期】2020-02-02

Effect of canagliflozin on heart failure

Hu Zhiming¹, Ouyang Jiahe², Li Yanjing², Zhu Lingyan¹

(1. Department of Endocrinology, The First Affiliated Hospital of Nanchang University;

2. The First College of Clinical Medicine, Nanchang University)

【Abstract】Canagliflozin, an active small molecule sodium-glucose co-transporter type 2(SGLT2) inhibitor, become a hot topic to treat diabetes mellitus because of their unique mechanism. Canagliflozin not only decreases plasma glucose level and HbA1c, but also has some extra therapeutic benefits, such as losing the body weight, lowering blood pressure, suppressing inflammatory response and improving cardiovascular outcomes, so as to suggest its direct or indirect protective effect on heart failure. Heart failure is one of the most common end-events of diabetes mellitus, which brings a promising application in heart failure. This article reviewed the possible mechanism of the effect of canagliflozin on heart failure.

【Key words】diabetes mellitus; sodium-glucose co-transporter type 2 inhibitors; canagliflozin; heart failure

目前, 全球范围内约有 1/11 的成年人患有糖尿病。2019 年, 我国成人糖尿病人数为 1.16 亿, 位居世界第一^[1]。糖尿病是一组多病因引起的、以慢性高血糖为特征的代谢性疾病, 由胰岛素分泌和(或)利用缺陷引起。治疗糖尿病的药物治疗种类繁多, 如胰岛素、二甲双胍、磺脲类、格列酮类、 α -葡萄糖苷酶抑制剂、噻唑烷二酮类衍生物促敏剂、苯磺酸类衍生物促泌剂、GLP-1 受体激动剂、DPP-4 酶抑制剂等。主要降糖机制为补充外源性胰岛素、促进胰岛素分泌、增加胰岛素敏感性、抑制肠道葡萄糖吸收、减少肝中糖异生、降低胰高血糖素分泌、增加外周组织葡萄糖利用等。其不足之处包括药效依赖患者本身的胰岛功能及改善心血管结局的效果有限, 有些甚至可

能增加心血管事件的风险^[2-3]。钠-葡萄糖协同转运蛋白-2(sodium-glucose co-transporter type 2, SGLT2)抑制剂是一种相对较新的抗高血糖类药物, 具有良好的效益/风险平衡^[4]。虽然所有的 SGLT2 抑制剂都是通过阻断肾脏 SGLT2 受体来抑制葡萄糖再吸收, 但与其他 SGLT2 抑制剂相比, 卡格列净对 SGLT2 的选择性相对较低^[5], 最高剂量的卡格列净(300 mg)对钠-葡萄糖协同转运蛋白-1(sodium-glucose co-transporter type 1, SGLT1)的抑制作用也不弱^[6]。SGLT1 受体在心脏和血管中也有分布^[7-8], 这使得卡格列净对糖尿病患者或非糖尿病患者的心力衰竭可能会有影响。根据目前相关的临床和基础研究成果, 综述卡格列净对心力衰竭影响的可能机制, 以为临床用药提供参考。

1 卡格列净的药理作用

在正常血糖的人群中, 人的肾脏每天过滤 160~180 g 葡萄糖(约占每日热量摄取量的 30%), 经近端小管重吸收并返

作者介绍: 胡志明, Email: hzm17683813995@163.com,

研究方向: 卡格列净对心衰的影响。

通信作者: 朱凌燕, Email: zly982397@126.com。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(编号: 81860153); 江西省教育厅重点资助项目(编号: CJJ180021)。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20200610.1707.054.html>
(2020-06-11)

回全身循环。在血糖控制不佳的糖尿病中,肾脏滤过的葡萄糖超过肾脏最大的葡萄糖吸收能力(the maximum glucose re-absorption rate, TmG),从而导致糖尿症^[9]。葡萄糖的主动转运是通过肾近端小管基底外侧膜中钠-葡萄糖共转运蛋白(Na⁺/glucose cotransporters, SGLTs)上的 钠钾 ATP 酶通道进行的,钠钾 ATP 酶能将肾近端小管管腔中的 3 个钠离子转运到血液中,同时将 2 个钾离子从血液转运到管腔中,形成一个钠离子浓度梯度。SGLTs 利用钠离子浓度梯度产生的能量从肾小管管腔中继发性转运一个葡萄糖分子到血液中^[10]。在肾脏分布的 SGLTs 主要是 SGLT1 和 SGLT2 两种亚型。卡格列净对 SGLT2 和 SGLT1 具有竞争性抑制作用,且对 SGLT2 具有较高的选择性和效价,其 SGLT1 和 SGLT2 抑制常数(K_i)值分别为 770.5 nm 和 4.0 nm^[5]。卡格列净的化学名称为(1S)-1,5-脱水-1-C-[3-[[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基]甲基]-4-甲基]苯基-D-葡萄糖醇,主要是由糖基和芳香疏水性侧链 2 部分组成^[11],能抑制肾近端小管 S1 段上的 SGLT2,减少 90% 滤过葡萄糖的重吸收,降低肾糖阈(renal threshold of glucose, RTG),增加尿糖排泄,从而降低血糖^[12]。最新的大型前瞻性临床研究显示,卡格列净不仅可以降低血糖,还可以减少主要心血管事件、降低住院患者的心力衰竭(heart failure, HF)的风险^[13]。2019 年美国糖尿病协会(American Diabetic Association, ADA)制定的糖尿病诊疗标准把卡格列净作为糖尿病合并心血管疾病包括心力衰竭的首选药物之一^[14]。其降糖机制已经研究得比较清楚,但对心力衰竭的影响机制却研究不足。

2 卡格列净与心力衰竭的相关临床研究

卡格列净的临床研究证明了其对心力衰竭的有益影响。1 项关于卡格列净心血管安全的 CANVAS 研究纳入 1 万多名高心血管疾病风险的糖尿病患者,被随机分为卡格列净组或安慰剂组,平均随访 188.2 周。研究发现,卡格列净组降低主要复合终点的风险,如心血管死亡、非致命性脑卒中和非致命性心肌梗死。进一步分析显示,卡格列净可使心力衰竭住院率降低 33%^[13]。对老年 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者心血管生物标志物的影响研究显示,卡格列净可以减轻其心脏生物标志物 N 末端前-B 型利钠肽(N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, NT-proBNP)和高敏肌钙

蛋白 I (high-sensitivity troponin I, hsTnI) 的升高^[15]。根据患者使用卡格列净早期血压(blood pressure, BP)改变的观察来看,与安慰剂相比,在 T2DM 伴有高血压的患者治疗 6 周后,根据平均 24 h 动态血压测定,卡格列净 300 mg 治疗明显降低了患者的收缩压(systolic blood pressure, SBP)^[13, 16]。除此之外,根据卡格列净对 T2DM 患者体质量及其与 HbA1c 和 SBP 变化的研究来看,卡格列净也能降低 T2DM 患者的体质量,而体质量减轻有助于降低糖化血红蛋白(hemoglobin A1c, HbA1c)和 SBP^[17]。1 项对 T2DM 患者心功能和能量代谢影响的前瞻性研究显示,卡格列净能在 3 个月内改善 T2DM 患者的左室舒张功能^[18],并且可以改善心肌的能量代谢^[19]。以上研究显示了卡格列净对 T2DM 患者合并心力衰竭的有益影响,但是缺少对非 T2DM 患者心力衰竭影响的研究,因此不能确定卡格列净对心力衰竭的有益影响是否独立于血糖;而且缺少对心脏结构改变的研究,所以未来需要开展关于非 T2DM 心力衰竭及其对心脏结构影响的相关临床研究(表 1)。

3 卡格列净减轻心力衰竭的可能机制

3.1 抑制心肌细胞上的钠氢交换体

钠氢交换体(Na⁺/H⁺ exchanger, NHE)是调节大多数细胞内 pH 的重要离子转运蛋白。截至目前,已经确定的 NHE 亚型不少于 10 种。NHE-1 广泛分布在哺乳动物的心肌细胞膜上,调节心肌细胞内 pH 和体积。在生理条件下 NHE-1 是相对静止的,但在细胞内 pH 降低(即发生酸中毒时)激活,导致心肌细胞内的 Na⁺增加。有研究发现,心肌细胞内 NHE-1 表达及 Na⁺含量增加都会导致心力衰竭^[20]。而限制性部分沉默体内心脏的 NHE-1 可以减轻 ANGII 诱导的心室肥厚,从而延缓心力衰竭的发生发展^[21]。Uthman L 等^[22]发现卡格列净可以抑制心肌细胞膜上 NHE-1 及降低胞浆中 Na⁺浓度。这些数据表明卡格列净对 NHE-1 有非靶点效应,这种非靶点效应可以延缓心力衰竭的发生发展。但是,卡格列净是否能通过结合并抑制心肌细胞膜上的 NHE-1 从而减轻心力衰竭需要相关实验证实。

3.2 抑制炎症和动脉粥样硬化

T2DM 的高糖环境导致了高甘油三酯、低高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)和极低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)的典型血脂异常,促进了动脉粥样斑块的形

表 1 卡格列净与心力衰竭的相关临床研究

研究	影响
心血管安全的 CANVAS 研究	患者的心力衰竭住院率降低 33%
卡格列净对老年 T2DM 患者心血管生物标志物的影响研究	延缓患者心血管生物标志物 NT-proBNP、hsTnI 的升高
卡格列净对 T2DM 伴有高血压患者的研究	降低 T2DM 合并高血压患者的血压
卡格列净对 T2DM 患者体质量及其与糖化血红蛋白和血压变化的关系研究	降低 T2DM 患者的平均体质量、糖化血红蛋白和收缩压
卡格列净对 T2DM 患者心功能和能量代谢影响的前瞻性研究	改善 T2DM 患者的左室舒张功能及心肌能量代谢

成,而由于葡萄糖代谢的改变、晚期糖基化终产物(advanced glycation end-products,AGE)的形成以及活性氧(reactive oxygen species,ROS)的过度产生激活了核因子 B(nuclear factor κ B, NF- κ B)和其他促炎症途径,进一步放大了这一过程^[23]。1 项针对载脂蛋白 E(apolipoprotein E knockout mice, ApoE)基因缺失小鼠的研究报告指出,卡格列净通过降低单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)和血管细胞黏附分子-1(vascular cell adhesion molecule 1, VCAM-1)等炎症分子的表达,延缓动脉粥样硬化的进展,减少高脂血症和高血糖。另外,卡格列净可以通过促进基质金属蛋白酶的抑制剂-1/基质金属蛋白酶-2(tissue inhibitor of metalloproteinases-1/matrix metalloproteinase-2, TIMP-1/MMP-2)的表达增加动脉粥样硬化斑块的稳定性^[24]。也有研究表明,卡格列净导致血清脂肪酸结合蛋白 4(fatty acid-binding protein 4, FABP4)水平升高,这可能会有利于动脉粥样硬化的发生^[25]。虽然卡格列净下调了介导动脉粥样硬化的许多炎症标志物,但它似乎也上调了导致动脉粥样硬化的指标。以上研究只关注了一方面的因素,没有综合比较整个与动脉粥样硬化相关的指标,具有局限性。因此,卡格列净对动脉粥样硬化的抗炎调节作用机制和疗效有待进一步研究。

3.3 抑制 SGLT1

尽管 SGLT2 在心肌细胞和心脏中尚未检测到,但 SGLT1 在人、大鼠和小鼠心脏及心肌细胞中似乎高表达,甚至在心肌缺血、心肌肥厚、心力衰竭和糖尿病心脏中可能被上调^[7-8]。在 PRKAG 2 型糖原贮积性心肌病小鼠模型中,SGLT1 的过表达可引起病理性心肌肥厚和左心室衰竭,当 SGLT1 过表达 10 周后被抑制时,心肌肥厚减少,左心室衰竭得到改善^[26]。此外,SGLT1 与肌醇钠共转运蛋白 1(sodium-myoinositol co-transporter-1, SMIT1)的相互作用参与了高血糖诱导的心肌细胞内活性氧的产生,可能在心力衰竭时观察到的缺血细胞死亡数目增加中起重要作用^[7,27]。因此,抑制 SGLT1 可能减少心肌细胞内活性氧的产生,减缓心力衰竭的发展。卡格列净也是 SGLT1 的抑制剂,但是否能直接作用于心脏及心肌细胞上的 SGLT1 从而影响心力衰竭的发生发展,需要进一步实验证实。

3.4 其他

研究表明,长期口服卡格列净能减少糖尿病大鼠的心肌梗死面积,这种作用对于非糖尿病大鼠也有效^[28]。CANVAS 大型前瞻性临床研究显示,卡格列净可以明显减少糖尿病患者(包括以前没有心血管疾病的患者)的心血管风险^[13]。这提示卡格列净可能可以用于心衰的一级和二级预防。卡格列净除了降低血糖之外,还可以降低肥胖小鼠的体质量^[29],产生肠道效应,减轻肾功能衰竭小鼠肠道尿毒素的积累^[30]。以上这些对代谢还有其他器官的影响是否对心力衰竭有直接或间接的获益需要进一步的研究来证实(图 1)。

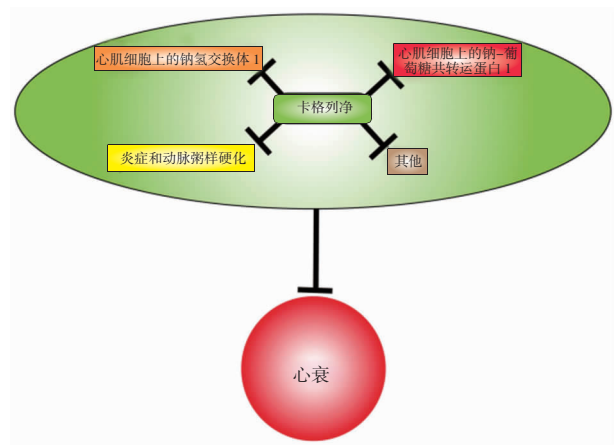


图 1 卡格列净减轻心衰的可能机制

4 结语与展望

综上所述,卡格列净是极具潜力的降糖药物,其对心血管的有益作用让卡格列净在心力衰竭的应用中有着广阔前景。然而,仍需要进一步的基础与临床试验证明卡格列净防治心力衰竭的可行性。例如,虽然初步试验表明卡格列净与降低心衰住院风险有关,但卡格列净对心脏结构影响尚不明确,仍需进一步证实卡格列净对心室重塑的逆转。目前仍缺少卡格列净对心力衰竭血清生物标志物作用的大型前瞻性临床研究。此外,卡格列净的耐受性一般较好,低血糖的风险较低。在糖尿病肾损伤方面,卡格列净能够在增加尿糖排泄、降低血糖的同时表现肾脏保护作用。这可能与它通过降低肾小球内压来降低肾小球滤过率,从而延缓肾小球硬化有关^[31-32]。其他 SGLT2 抑制剂也具有类效应,如肾脏保护作用^[33]、降低血压和体质量^[34]等。英国前瞻性糖尿病研究 UKPDS 表明,早期严格干预血糖控制可以预防 T2DM 患者心血管并发症的进展^[35],而卡格列净具有早期治疗 T2DM 的优势^[4]。随着更多的基础和临床研究的开展,卡格列净对 T2DM 及非 T2DM 心力衰竭的治疗将会有更加明确的结论。

参 考 文 献

- [1] Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9 edition[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2019, 157: 107843.
- [2] Fonarow GC. Diabetes medications and heart failure: recognizing the risk[J]. Circulation, 2014, 130(18): 1565-1567.
- [3] Azoulay L, Suissa S. Sulfonylureas and the risks of cardiovascular events and death: a methodological meta-regression analysis of the observational studies[J]. Diabetes Care, 2017, 40(5): 706-714.
- [4] Scheen AJ. SGLT2 inhibitors: benefit/risk balance[J]. Curr Diab Rep, 2016, 16(10): 92.
- [5] Ohgaki R, Wei L, Yamada K, et al. Interaction of the sodium/glu-

- cose cotransporter (SGLT) 2 inhibitor canagliflozin with SGLT1 and SGLT2[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2016, 358(1):94–102.
- [6] Singh AK, Singh R. Spotlight on canagliflozin 300: review of its efficacy and an indirect comparison to other SGLT2 inhibitors and long-acting GLP-1 receptor agonists[J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2017, 10(6):633–647.
- [7] Van Steenberghe A, Baeteu M, Ginion A, et al. Sodium-myoinositol cotransporter-1, SMIT1, mediates the production of reactive oxygen species induced by hyperglycemia in the heart[J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 41166.
- [8] Di Franco A, Cantini G, Tani A, et al. Sodium-dependent glucose transporters (SGLT) in human ischemic heart: a new potential pharmacological target[J]. *Int J Cardiol*, 2017, 243:86–90.
- [9] Wright EM, Hirayama BA, Loo DF. Active sugar transport in health and disease[J]. *J Intern Med*, 2007, 261(1):32–43.
- [10] Hediger MA, Rhoads DB. Molecular physiology of sodium-glucose cotransporters[J]. *Physiol Rev*, 1994, 74(4):993–1026.
- [11] Nomura S, Sakamaki S, Hongu M, et al. Discovery of canagliflozin, a novel C-glucoside with thiophene ring, as sodium-dependent glucose cotransporter 2 inhibitor for the treatment of type 2 diabetes mellitus[J]. *J Med Chem*, 2010, 53(17):6355–6360.
- [12] Lee YJ, Lee YJ, Han HJ. Regulatory mechanisms of Na⁺/glucose cotransporters in renal proximal tubule cells[J]. *Kidney Int Suppl*, 2007(106):27–35.
- [13] Rådholm K, Figtree G, Perkovic V, et al. Canagliflozin and heart failure in type 2 diabetes mellitus[J]. *Circulation*, 2018, 138(5):458–468.
- [14] American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes; standards of medical care in diabetes—2019[J]. *Diabetes Care*, 2019, 42(S1):13–28.
- [15] Januzzi JL, Butler J, Jarolim P, et al. Effects of canagliflozin on cardiovascular biomarkers in older adults with type 2 diabetes[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70(6):704–712.
- [16] Townsend RR, Machin I, Ren J, et al. Reductions in mean 24-hour ambulatory blood pressure after 6-week treatment with canagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension[J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2016, 18(1):43–52.
- [17] Cefalu WT, Stenlöf K, Leiter LA, et al. Effects of canagliflozin on body weight and relationship to HbA1c and blood pressure changes in patients with type 2 diabetes[J]. *Diabetologia*, 2015, 58(6):1183–1187.
- [18] Daisuke M, Masaya S, Yosuke K, et al. Effect of canagliflozin on left ventricular diastolic function in patients with type 2 diabetes[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2018, 17(1):73.
- [19] Kutoh E, Hayashi J. Effect of canagliflozin on heart function involving ketone bodies in patients with type 2 diabetes[J]. *Drug Res (Stuttg)*, 2019, 69(5):297–300.
- [20] Packer M. Activation and inhibition of sodium-hydrogen exchanger is a mechanism that links the pathophysiology and treatment of diabetes mellitus with that of heart failure[J]. *Circulation*, 2017, 136(16):1548–1559.
- [21] Medina AJ, Pinilla OA, Caldiz CI, et al. Silencing of the Na⁺/H⁺ exchanger 1 (NHE-1) prevents cardiac structural and functional remodeling induced by angiotensin II[J]. *Exp Mol Pathol*, 2019, 107:1–9.
- [22] Uthman L, Jancev M, Koeman A, 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.
- [23] Rask-Madsen C, King GL. Vascular complications of diabetes: mechanisms of injury and protective factors[J]. *Cell Metab*, 2013, 17(1):20–33.
- [24] Nasiri-Ansari Narjes, Dimitriadis GK, Georgios A, et al. Canagliflozin attenuates the progression of atherosclerosis and inflammation process in APOE knockout mice[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2018, 17(1):106.
- [25] Furuhashi M, Matsumoto M, Omori A, et al. Possible increase in serum FABP4 level despite adiposity reduction by canagliflozin, an SGLT2 inhibitor[J]. *PLoS One*, 2016, 11(4):e0154482.
- [26] Ramratnam M, Sharma RK, D'Auria S, et al. Transgenic knock-down of cardiac sodium/glucose cotransporter 1 (SGLT1) attenuates PRKAG2 cardiomyopathy, whereas transgenic overexpression of cardiac SGLT1 causes pathologic hypertrophy and dysfunction in mice[J]. *J Am Heart Assoc*, 2014, 3(4):e000899.
- [27] Brown DI, Griendling KK. Regulation of signal transduction by reactive oxygen species in the cardiovascular system[J]. *Circ Res*, 2015, 116(4):531–549.
- [28] Lim VG, Bell RM, Arjun S, et al. SGLT2 inhibitor, canagliflozin, attenuates myocardial infarction in the diabetic and nondiabetic heart[J]. *JACC Basic Transl Sci*, 2019, 4(1):15–26.
- [29] Ji W, Zhao M, Wang M, et al. Effects of canagliflozin on weight loss in high-fat diet-induced obese mice[J]. *PLoS One*, 2017, 12(6):e0179960.
- [30] Mishima E, Kikuchi K, Suzuki C, et al. Canagliflozin reduces plasma uremic toxins and alters the intestinal microbiota composition in a chronic kidney disease mouse model[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2018, 315(4):F824–F833.
- [31] Haas B, Pfeifer V, Mayer P, et al. Efficacy, safety and regulatory status of SGLT2 inhibitors: focus on canagliflozin[J]. *Nutr Diabetes*, 2014, 4(11):e143.
- [32] Yale JF, Bakris G, Cariou B, et al. Efficacy and safety of canagliflozin in subjects with type 2 diabetes and chronic kidney disease[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2013, 15(5):463–473.
- [33] Trujillo JM, Nuffer WA. Impact of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on nonglycemic outcomes in patients with type 2 diabetes[J]. *Pharmacotherapy*, 2017, 37(4):481–491.
- [34] Oliveros RA, Pham SV, Bailey SR, et al. Glucose control and cardiovascular outcomes in clinical trials of sodium glucose cotransporter 2 inhibitor treatments in type 2 diabetes[J]. *Eur Endocrinol*, 2014, 10(2):117–123.
- [35] Yu D, Shang J, Cai Y, et al. Derivation and external validation of a risk prediction algorithm to estimate future risk of cardiovascular death among patients with type 2 diabetes and incident diabetic nephropathy: prospective cohort study[J]. *BMJ Open Diabetes Res Care*, 2019, 7(1):e000735.