

· 综 述 ·

钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂治疗心力衰竭及其作用机制研究进展

邓帅帅^{1,2}, 刘盛旺^{1,2}, 赵志强^{1,2}, 樊官伟^{1,2*}

1. 天津中医药大学第一附属医院, 天津 300381

2. 国家中医针灸临床医学研究中心, 天津 300381

摘 要: 心血管疾病是当今世界威胁人类健康的头号杀手, 心力衰竭是众多心血管疾病的终点。随着人口老龄化的发展和新的心力衰竭亚型的出现, 传统抗心力衰竭药物的疗效难以令人满意。近年来, 新型降糖药钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 (SGLT2) 抑制剂在心血管结局研究中表现出了良好的效果, 展现了此类药物巨大的研究价值。从临床试验结果、心脏功能改善和作用机制分析 3 个方面综述 SGLT2 抑制剂治疗心力衰竭的研究进展。

关键词: 钠-葡萄糖协同转运蛋白-2 抑制剂; 心力衰竭; 心血管疾病; 临床试验结果; 心脏功能改善; 作用机制

中图分类号: R972 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2021)08-1749-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.08.041

Research progress on sodium glucose transporter-2 inhibitors in treatment of heart failure and its mechanism

DENG Shuai-shuai^{1,2}, LIU Sheng-wang^{1,2}, ZHAO Zhi-qiang^{1,2}, FAN Guan-wei^{1,2}

1. First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300381, China

2. National Clinical Research Center for Chinese Acupuncture and Moxibustion, Tianjin 300381, China

Abstract: Cardiovascular disease is the number one killer threatening human health in the world today, and heart failure is the end point of many cardiovascular diseases. With the development of the aging population and the emergence of new heart failure subtypes, the efficacy of traditional anti-heart failure drugs is not satisfactory. In recent years, new-type hypoglycemic drugs sodium glucose transporter 2 (SGLT2) inhibitors have shown good effects in cardiovascular outcome studies, demonstrating the tremendous research value of such drugs. This article reviews the research progress of SGLT2 inhibitors on heart failure from three aspects: clinical trial results, cardiac function improvement and potential mechanism analysis.

Key words: sodium glucose transporter-2 inhibitors; heart failure; cardiovascular disease; clinical trial result; cardiac function improvement; mechanism

21 世纪初, 曾有人预言心力衰竭在未来会发展成为一种可怕的流行病, 而今的流行病学数据完全证实了这个预言。据 Groenewegen 等^[1]估计, 西方发达国家的心力衰竭患病率在 1%~2%。在我国, 年龄 ≥ 35 岁的成年人中, 心力衰竭患病率约为 1.3%^[2]。随着老龄化的进展和人口结构的改变, 这一数据恐怕有增无减。尽管现在心力衰竭的治疗手段已相对丰富, 临床护理水平也在逐渐提升, 但其

病死率和再住院率仍居高不下, 尤其是多数传统药物对于射血分数保留性心力衰竭收效甚微。钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 (SGLT2) 抑制剂的心血管结局研究 (CVOT) 结果显示其对于心血管有良好的保护作用, 是一种潜在的抗心力衰竭药物。2019 年, 美国心脏病学会推荐在常规生活方式干预和使用二甲双胍的基础上将 SGLT2 抑制剂用于伴有其他心血管危险因素的二型糖尿病患者^[3]。同年, 欧洲

收稿日期: 2021-04-11

基金项目: 国家科技重大专项重大新药创制项目 (2019ZX09201005-007)

作者简介: 邓帅帅 (1996—), 男, 中医内科学博士生。E-mail: narutoer12@163.com

*通信作者: 樊官伟, 研究员, 博士, 主要研究方向为中医药防治心血管疾病。E-mail: fgw1005@163.com

心脏学会在慢性冠脉综合征临床实践指南中亦明确推荐 SGLT2 抑制剂应用于糖尿病合并慢性冠脉综合征的治疗^[4]。其中 SGLT2 抑制剂中的达格列净凭借 DAPA-HF 研究中的优异结果已于 2021 年 2 月于我国获批心力衰竭的适应症^[5]。基于众多的临床试验结果, SGLT2 抑制剂被认为是一种极具潜力的新型抗心力衰竭药物, 尤其对于传统药物收效甚微的射血分数保留性心力衰竭的治疗也带来了新的曙光。因此本文从 SGLT2 抑制剂的临床试验结果、心脏功能改善和作用机制分析 3 个方面对 SGLT2 抑制剂的抗心力衰竭研究进展进行综述。

1 临床试验结果

1.1 恩格列净心血管结局研究 (EMPA-REG OUTCOME)

在 FDA 要求新型降糖药进行 CVOT 之后, 恩格列净是第 1 个完成 CVOT 并证实具有心血管收益的 SGLT2 抑制剂, 其临床试验 EMPA-REG OUTCOME 于 2015 年完成^[6]。该研究共纳入 7 020 例合并心血管疾病的 2 型糖尿病患者, 是一项多中心、双盲、随机、安慰剂对照试验, 中位随访时间 3.1 年。试验结果表明, 与安慰剂相比, 恩格列净组降低主要心血管不良事件风险 14% ($HR=0.86$, 95% CI: $0.74\sim0.99$, $P<0.05$)、心血管死亡相对风险 38% ($HR=0.62$, 95% CI: $0.49\sim0.77$, $P<0.01$), 但对于非致死性心肌梗死和非致死性卒中的发生没有统计学差异。同时恩格列净可降低全因死亡相对风险 32% ($HR=0.68$, 95% CI: $0.57\sim0.82$, $P<0.01$)、心力衰竭住院相对风险 35% ($HR=0.65$, 95% CI: $0.5\sim0.85$, $P<0.01$)。除生殖器感染外无其他不良事件发生, 表明恩格列净具有明显的心血管收益。不同于 EMPA-REG OUTCOME, EMPEROR-Reduced 临床试验招募的患者以心力衰竭为主, 心功能为 II 级、III 级或 IV 级 (NYHA 分级), 左室射血分数 $<40\%$ ^[7]。试验结果显示, 无论是否存在 2 型糖尿病, 恩格列净都可显著降低心血管死亡和心力衰竭入院风险 ($HR=0.75$, 95% CI: $0.65\sim0.86$, $P<0.001$), 同时可延缓肾小球率滤过率的下降, 降低严重肾疾病的风险, 对恩格列净的非降糖性心血管保护作用做了进一步的循证实践。另外, 2019 年, Verma 等^[8]发布了 EMPA-HEART Cardiolink6 的试验结果, 显示恩格列净可降低左室质量指数和收缩期血压, 增加红细胞压积, 证明恩格列净具有直接的心脏效应。

1.2 卡格列净心血管结局研究 (CANVAS)

CANVAS (Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes) 试验设计与 EMPA-REG OUTCOME 类似, 均是多中心、双盲、随机、安慰剂对照试验^[9]。结果显示, 与安慰剂相比较, 卡格列净可降低心血管不良事件的发生风险 14% ($HR=0.86$, 95% CI: $0.75\sim0.97$, $P<0.05$)。不同于恩格列净, 亚组分析显示卡格列净可降低心血管死亡、非致死性心梗和非致死性卒中 3 项风险, 心血管收益十分突出。卡格列净的另一临床试验 CREDENCE 显示出了相似的效果, 与 CANVAS 一同证实了卡格列净心血管收益的真实效力^[10]。

1.3 达格列净心血管结局研究 (DECLARE-TIMI 58)

DECLARE-TIMI 58 试验和上述两项 CVOT 试验设计一致, 但其结果却不尽相同^[11]。结果显示, 达格列净可降低心血管死亡或心力衰竭住院复合终点 17% ($HR=0.83$, 95% CI: $0.73\sim0.95$, $P<0.01$), 但对于心血管不良事件分析未显示出统计学差异。

另一项关于达格列净对于已确诊心力衰竭患者的 DAPA-HF 试验结果于 2019 年公布^[5], 表明达格列净可降低心血管不良事件发生风险 ($HR=0.74$, 95% CI: $0.65\sim0.85$, $P<0.01$), 其中心血管死亡、非致死性心梗和非致死性卒中风险都有下降。另外, 达格列净可显著降低心血管死亡或心力衰竭住院风险 26% ($HR=0.74$, 95% CI: $0.65\sim0.85$, $P<0.01$)。值得注意的是, 该试验并未规定 2 型糖尿病为纳入标准。试验显示, 无论是否合并 2 型糖尿病, 在射血分数降低性心力衰竭患者中, 达格列净均能够降低心血管不良事件的发生。

1.4 艾托格列净 VERIS-CV 试验

艾托格列净也是一种 SGLT2 抑制剂, 2021 年 5 月在我国已获批上市, 其临床试验 VERTIS CV (Evaluation of Ertugliflozin Efficacy and Safety Cardiovascular Outcomes Trial 是一项关于艾托格列净的随机、双盲、多中心大样本的心血管结局研究, 已在《新英格兰医学杂志》上发表^[12]。结果显示, 与安慰剂相比, 在 2 型糖尿病和动脉粥样硬化性心血管疾病患者中, 就主要不良心血管事件而言, 艾托格列净疗效不劣于安慰剂 ($HR=0.97$, 95% CI: $0.85\sim1.11$, $P<0.001$), 且艾托格列净能显著降低心力衰竭住院风险和死亡率 ($HR=0.88$, 95% CI:

0.75~1.03, $P=0.11$), 其中非劣效性边界为 1.3。

1.5 索格列净 SOLOIST-WHF 试验

在心力衰竭的稳定期患者中使用 SGLT2 抑制剂能够降低心血管死亡率和心力衰竭住院率已经被上述多项临床试验所证实, SOLOIST-WHF 试验选取了近期因心力衰竭恶化住院的 2 型糖尿病患者, 探究了在心力衰竭急性期使用索格列净的安全性和有效性^[13]。结果显示, 与安慰剂相比, 索格列净组因心力衰竭住院、急诊和心血管死亡的人数明显降低($HR=0.67$, 95% CI: 0.52~0.85, $P<0.001$), 表明索格列净对近期发作的心力衰竭合并 2 型糖尿病患者也有良好的心血管保护作用。

1.6 真实世界研究

随着临床试验方法的进步和统计分析工具的发展, 药物临床治疗的真实世界证据的重要性也浮现在人们面前, 成为药物研发和临床决策的重要依据。2017 年公布的 CVD-REAL 研究是 2 型糖尿病合并心血管疾病的第一项真实世界研究, 结果显示, 相较于其他传统降糖药, SGLT2 抑制剂可降低心力衰竭住院风险 39% ($HR=0.61$, 95% CI: 0.51~0.73, $P<0.01$)、全因死亡风险 51% ($HR=0.49$, 95% CI: 0.41~0.75, $P<0.01$)^[14]。后续的 EASEL、CVD-REAL2、CVD-REAL Nordic 等真实世界研究得出了相似的结果^[15-17]。其中卡格列净真实世界研究 OBSERVE-4D 显示, 与其他研究中的 SGLT2 抑制剂相比, 卡格列净组因心力衰竭住院的风险更低($HR=0.39$, 95% CI: 0.26~0.60, $P<0.05$)^[18], 这或许暗示不同的 SGLT2 抑制剂之间的细微区别。

2 心脏功能改善

无论是动物实验还是临床试验都表明 SGLT2 抑制剂可从多个方面改善心血管功能。EMPA-REG 研究^[19]和 EMPA-HEART Cardiolink6 研究^[8]显示恩格列净可降低左室质量指数、改善舒张功能。杨光全等^[20]发现, 在 2 型糖尿病合并心力衰竭患者中, 达格列净可降低心脏舒张早期二尖瓣血流速度与二尖瓣环运动速度比值(E/E'), 改善左室舒张功能。在接受恩格列净治疗的糖尿病小鼠中, Kusaka 等^[21]发现, 小鼠左室质量减轻、心肌细胞体积减小, 并且明显改善了我心肌间质纤维化和巨噬细胞浸润, 心室重构得以缓解。类似的在动物实验中还观察到恩格列净可抑制心肌纤维化的进展^[22]。同时恩格列净能够减轻线粒体氧化应激损伤、降低心肌细胞损害, 抑制心房重构^[23]。此外 SGLT2 抑制剂还可通

过常规的利尿、降糖、调脂、降血压、降尿酸等降低心血管高危因素, 改善心脏负荷, 起到心血管保护作用^[24-25]。

3 作用机制

从临床试验结果和心脏功能改善来看, SGLT2 抑制剂有明确的心脏保护作用, 但关于其作用机制还不十分清楚。在查阅了相关文献后, 归纳了 3 种可能的机制。

3.1 渗透性利尿

SGLT2 属于钠-葡萄糖协同转运蛋白家族, 其功能是负责在各种组织中进行葡萄糖转运, 主要在肾脏近端小管上皮细胞的顶端膜中表达, 介导钠和葡萄糖的同向转运^[26]。由于基底膜上钠钾泵的存在, 可将上皮细胞内的 Na^+ 逆浓度梯度转运至组织间隙, 造成小管液和上皮细胞内的 Na^+ 浓度差。借助 ATP 和 Na^+ 浓度差, SGLT2 可将小管液中的葡萄糖和 Na^+ 同向转运至上皮细胞, 之后再通过基底膜完成葡萄糖和 Na^+ 的重吸收。通过抑制 SGLT2 的同向转运进而抑制葡萄糖和 Na^+ 的重吸收, 增加尿糖和尿钠的排泄, 可降低心脏前后负荷, 改善心脏血流动力学。同时由于降低近端小管 Na^+ 的吸收, 致密斑周围 Na^+ 水平得以升高, 间接地增强入球小动脉血管收缩, 消除了由血管紧张素 II 引起的管球失衡^[27]。实验表明, 通过抑制肾小管氧化应激, 依格列净可降低肾小球超滤和系膜扩张^[28]。不同于常规的降糖药, 由于 SGLT2 直接影响人体葡萄糖池的含量, 是不经过胰岛素介导的降糖机制, 因而 SGLT2 抑制剂可与常规降糖药同时使用, 且无低血糖的风险。另外, 不同于袢利尿剂或噻嗪类利尿剂, SGLT2 抑制剂在介导利尿作用的同时也会降低交感神经的兴奋性, 这或许也是其心脏受益的一部分作用机制^[29]。通过对肾脏功能和血流动力学的改善以及对心脏交感神经的抑制, SGLT2 抑制剂起到了一定的心血管保护作用, 但却很难将全部心血管效应归结于此。

3.2 优化能量底物

人体心脏 95% 的 ATP 供应来自线粒体的氧化磷酸化, 其中约 70% 来源于脂肪酸代谢, 30% 来源于葡萄糖代谢^[30]。在心肌肥大小鼠中, Aksentijevic 等^[31]观察到心肌能量代谢类型的改变, 即葡萄糖的底物利用率增加、脂肪酸利用率下降, 逆转代谢底物类型后能够明显改善肥大小鼠的心功能指标。Tanaka 等^[28]在糖尿病小鼠中发现, 使用依格列净处

理会抑制心脏三羧酸循环,减轻心脏氧化应激损伤。Herat 等^[32]也证明 SGLT2 抑制剂可降低糖尿病小鼠心脏中琥珀酸水平,这是三羧酸循环重要的中间代谢产物。以上研究都表明葡萄糖代谢对心脏的危害和抑制糖代谢的心脏收益,因此假设优化底物类型或许是一个可能的方向。Murashige 等^[33]发表了人体首份心脏能量代谢图谱,研究显示在心力衰竭患者心脏中酮体代谢比重明显增加,与非心力衰竭患者心脏相比增加接近 3 倍,这表明酮体是心力衰竭心脏中极为重要的能量供应底物。众所周知心脏是所有器官中每单位质量酮体的最大消耗者^[34],不同于脂肪酸,酮体的代谢效率更高(P/O=2.50 vs 2.33),在心力衰竭患者中的需求和消耗都更高。SGLT2 抑制剂可增加心力衰竭患者血酮体水平,满足心脏能量需求,改善心脏结构和功能^[35-37]。SGLT2 抑制剂的生酮作用通过以下两个途径产生:(1)增加白色脂肪的分解和肝脏的生酮作用,这种作用可被褪黑素抵消^[38];(2)调节器官间信号交流,上调肝脏、肾脏和肠道中的生酮酶和转运蛋白^[39]。升高的酮体除了对心脏代谢产生影响外,还可通过抑制白细胞介素 1(IL-1)水平降低心力衰竭中的低度炎症^[36]。并且增加的 β -羟基丁酸会抑制线粒体乙酰化,降低 NLRP3 炎症小体引发的心肌线粒体炎症,提高线粒体的功能^[40]。通过以上分析,发现 SGLT2 抑制剂能够通过已知的两种途径增加循环酮体的水平,优化心脏代谢,降低心脏慢性炎症,改善线粒体功能。因为 ATP 生成的场所主要是线粒体,能量代谢的优化和线粒体功能的改善或许是一致的。关于心脏能量代谢的研究正在如火如荼的进行,这一假说的真伪或许很快就能揭晓。

3.3 重构心脏钠钙平衡

虽然无论是在健康受试者还是患病人群中,科研人员均未能从人类心脏中发现 SGLT2 蛋白的表达^[41],但是试图构建 SGLT2 抑制剂与心脏发生直接联系的努力一直在进行。新世纪以来,众多的基础工作证实了肥大和衰竭的心脏中心肌细胞内高钠状态的持续存在,这在近期的一项动物实验中亦得到了确认^[42]。引起衰竭心脏心肌细胞高钠的原因可归之于以下几点:(1)晚期钠电流的增加^[43];(2)钠氢交换体活性增加^[44];(3)钠钾泵活性降低^[45];(4)反向钠钙交换体活性增加^[42];(5)SGLT-1 表达升高^[46]。心肌细胞高钠可对心脏产生多种负面影响:(1)改变心脏能量代谢底物类型,增加糖代谢

的比例^[31];(2)抑制线粒体呼吸,降低 ATP 生成^[47];(3)增加线粒体活性氧的释放,加速线粒体损伤^[43]。由于心肌细胞内钠钙离子交流的紧密性,众多研究发现心肌细胞高钠总是与线粒体钙离子浓度降低相关联,这种关系或许是由线粒体膜上钠钙交换体活性增加介导的钙离子外排过程有关^[48-49]。线粒体 Ca^{2+} 的减少削弱了 Ca^{2+} 对三羧酸循环中多种脱氢酶的刺激作用,从而阻碍了氧化磷酸化后 NADH 和 NADPH 的再生^[50]。NADH 和 NADPH 既是电子传递链中重要的供氢体,也是线粒体抗氧化的关键物质,可降低电子传递过程中超氧化物分解生成的过氧化氢含量。增加的过氧化氢会导致肌浆网上雷尼丁受体-2 介导的钙离子泄露增加,并激活钙/钙调蛋白依赖性蛋白激酶 II (CaMKII),CaMKII 的激活会加重肌浆网钙泄漏,这种恶性循环加速线粒体的损伤和能量代谢障碍^[51]。Baartscheer 等^[52]研究发现,恩格列净可以通过抑制钠氢交换体降低离体心室肌细胞中的 Na^+ 并增加线粒体内 Ca^{2+} ,且这种作用与葡萄糖的存在无关。通过降低细胞内 Na^+ 浓度,并恢复线粒体 Ca^{2+} 的处理,恩格列净能够改善线粒体的能量失衡,减少活性氧的产生,从而中断构成 Na^+ 超负荷和心肌细胞氧化应激基础的恶性循环,卡格列净也有此种效果^[53]。同时 Jiang 等^[54]发现恩格列净可以通过抑制心肌细胞膜上钠氢交换蛋白 1 进而抑制心肌细胞内自噬诱导性细胞死亡,降低自噬通量,减少细胞器和细胞核的损伤,达到心肌保护的作用。此外,恩格列净可以有效降低衰竭和非衰竭小鼠心室肌细胞中的 CaMKII 活性,降低心脏雷尼丁受体-2 依赖性 CaMKII 磷酸化,显著减少肌浆网 Ca^{2+} 泄漏^[55]。临床上,通过磁共振成像评估发现,接受达格列净治疗的糖尿病患者皮肤的 Na^+ 含量明显降低^[56],这也是 SGLT2 抑制剂降钠的一个证据。

从以上的分析发现,心肌细胞钠钙平衡和线粒体氧化、能量代谢联系紧密,相互交织。尤其是 Ca^{2+} 对电子传递链中供氢体的再生作用和线粒体氧化应激的抑制,都与第 2 种作用机制有关。因此进一步猜测 SGLT2 抑制剂对心力衰竭的益处或许是从多个方面共同发挥作用,如优化能量代谢、平衡离子循环、改善心脏前后负荷,是一种系统性的结果。

4 结语

随着多个 SGLT2 抑制剂心血管结局研究结果的公布,研究者发现 SGLT2 抑制剂拥有良好的心血

管保护作用,是一种潜在的抗心力衰竭药物,尤其是针对传统药物收效甚微的射血分数保留性心力衰竭。故本文分析了SGLT2抑制剂的试验结果,提出了可能的机制假说,认为SGLT2抑制剂的疗效发挥依赖于对人体心脏系统性的改善,包括能量底物的优化和心肌离子稳态的重构,这些机制有助于深入了解SGLT2抑制剂的心脏保护作用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Groenewegen A, Rutten F H, Mosterd A, *et al.* Epidemiology of heart failure [J]. *Eur J Heart Fail*, 2020, 22(8): 1342-1356.
- [2] 中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告 2019 概要 [J]. 中国循环杂志, 2020, 35(9): 833-854.
- [3] Arnett D K, Blumenthal R S, Albert M A, *et al.* 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines [J]. *Circulation*, 2019, 140(11): e596-e646.
- [4] Knuuti J, Wijns W, Saraste A, *et al.* 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes [J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(3): 407-477.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] Verma S, Mazer C D, Yan A T, *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.
- [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.
- [10] 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.
- [11] 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.
- [12] 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.
- [13] 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.
- [14] Kosiborod M, Cavender M A, Fu A Z, *et al.* Lower risk of heart failure and death in patients initiated on sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs [J]. *Circulation*, 2017, 136(3): 249-259.
- [15] Birkeland K I, Jørgensen M E, Carstensen B, *et al.* Cardiovascular mortality and morbidity in patients with type 2 diabetes following initiation of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs (CVD-REAL Nordic): a multinational observational analysis [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2017, 5(9): 709-717.
- [16] Udell J A, Yuan Z, Rush T, *et al.* Cardiovascular outcomes and risks after initiation of a sodium glucose cotransporter 2 inhibitor: Results from the EASEL Population-Based Cohort Study (Evidence for cardiovascular outcomes with sodium glucose cotransporter 2 inhibitors in the real world) [J]. *Circulation*, 2018, 137(14): 1450-1459.
- [17] Kosiborod M, Lam C S P, 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.
- [18] Ryan P B, Buse J B, Schuemie M J, *et al.* Comparative effectiveness of canagliflozin, SGLT2 inhibitors and non - SGLT2 inhibitors on the risk of hospitalization for heart failure and amputation in patients with type 2 diabetes mellitus: A real - world meta - analysis of 4 observational databases (OBSERVE - 4D) [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2018, 20(11): 2585-2597.
- [19] Wanner C, Inzucchi S E, Lachin J M, *et al.* Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(4): 323-334.
- [20] 杨光全, 展庆垒, 吴付轩. 达格列净对慢性心力衰竭合并 2 型糖尿病患者左心室舒张功能的影响 [J]. 中国循证心血管医学杂志, 2019, 11(9): 1118-1120.
- [21] Kusaka H, Koibuchi N, Hasegawa Y, *et al.* Empagliflozin lessened cardiac injury and reduced visceral adipocyte hypertrophy in prediabetic rats with metabolic syndrome [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2016, 15(1): 157.
- [22] von Lewinski D, Kolesnik E, Wallner M, *et al.* New

- antihyperglycemic drugs and heart failure: Synopsis of basic and clinical data [J]. *Biomed Res Int*, 2017, 2017: 1253425.
- [23] Shao Q, Meng L, Lee S, *et al.* Empagliflozin, a sodium glucose co-transporter-2 inhibitor, alleviates atrial remodeling and improves mitochondrial function in high-fat diet/ streptozotocin-induced diabetic rats [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2019, 18(1): 165.
- [24] 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.
- [25] Khan M S, Vaduganathan M. What makes sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors stand out in heart failure? [J]. *Curr Diab Rep*, 2020, 20(11): 63.
- [26] Gyimesi G, Pujol-Giménez J, Kanai Y, *et al.* Sodium-coupled glucose transport, the SLC5 family, and therapeutically relevant inhibitors: from molecular discovery to clinical application [J]. *Pflugers Arch*, 2020, 472(9): 1177-1206.
- [27] Verbrugge F H, Martens P, Mullens W. SGLT-2 inhibitors in heart failure: Implications for the kidneys [J]. *Curr Heart Fail Rep*, 2017, 14(4): 331-337.
- [28] Tanaka S, Sugiura Y, Saito H, *et al.* Sodium-glucose cotransporter 2 inhibition normalizes glucose metabolism and suppresses oxidative stress in the kidneys of diabetic mice [J]. *Kidney Int*, 2018, 94(5): 912-925.
- [29] Dimova R, Tankova T. Does SGLT2 inhibition affect sympathetic nerve activity in type 2 diabetes? [J]. *Horm Metab Res*, 2021, 53(2): 75-84.
- [30] Stanley W C, Recchia F A, Lopaschuk G D. Myocardial substrate metabolism in the normal and failing heart [J]. *Physiol Rev*, 2005, 85(3): 1093-1129.
- [31] Aksentijevic D, Karlstaedt A, Basalay M V, *et al.* Intracellular sodium elevation reprograms cardiac metabolism [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 4337.
- [32] Herat L Y, Ward N C, Magno A L, *et al.* Sodium glucose co-transporter 2 inhibition reduces succinate levels in diabetic [J]. *World J Gastroenterol*, 2020, 26(23): 3225-3235.
- [33] Murashige D, Jang C, Neinast M, *et al.* Comprehensive quantification of fuel use by the failing and nonfailing human heart [J]. *Science*, 2020, 370(6514): 364-368.
- [34] Cotter D G, Schugar R C, Crawford P A. Ketone body metabolism and cardiovascular disease [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2013, 304(8): H1060-H1076.
- [35] Thapa S S, Lal A, Omer A, *et al.* Elevated β -hydroxybutyric acid with no ketoacidosis in type 2 diabetic patients using sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors [J]. *J Formos Med Assoc*, 2019, 118(10): 1473-1474.
- [36] Prattichizzo F, De Nigris V, Micheloni S, *et al.* Increases in circulating levels of ketone bodies and cardiovascular protection with SGLT2 inhibitors: Is low-grade inflammation the neglected component? [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2018, 20(11): 2515-2522.
- [37] Polidori D, Iijima H, Goda M, *et al.* Intra- and inter-subject variability for increases in serum ketone bodies in patients with type 2 diabetes treated with the sodium glucose co-transporter 2 inhibitor canagliflozin [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2018, 20(5): 1321-1326.
- [38] Park J, Seo I, Shim H, *et al.* Melatonin ameliorates SGLT2 inhibitor-induced diabetic ketoacidosis by inhibiting lipolysis and hepatic ketogenesis in type 2 diabetic mice [J]. *J Pineal Res*, 2020, 68(2): e12623.
- [39] Kim J H, Lee M, Kim S H, *et al.* Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors regulate ketone body metabolism via inter-organ crosstalk [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2019, 21(4): 801-811.
- [40] Deng Y, Xie M, Li Q, *et al.* Targeting mitochondria-inflammation circuit by β -hydroxybutyrate mitigates HFpEF [J]. *Circ Res*, 2021, 128(2): 232-245.
- [41] 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.
- [42] Primessnig U, Bracic T, Levijoki J, *et al.* Long-term effects of $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ exchanger inhibition with ORM-11035 improves cardiac function and remodelling without lowering blood pressure in a model of heart failure with preserved ejection fraction [J]. *Eur J Heart Fail*, 2019, 21(12): 1543-1552.
- [43] Kohlhaas M, Liu T, Knopp A, *et al.* Elevated cytosolic Na^+ increases mitochondrial formation of reactive oxygen species in failing cardiac myocytes [J]. *Circulation*, 2010, 121(14): 1606-1613.
- [44] Takewaki S, Kuro-O M, Hiroi Y, *et al.* Activation of Na^+/H^+ antiporter (NHE-1) gene expression during growth, hypertrophy and proliferation of the rabbit cardiovascular system [J]. *Mol Cell Cardiol*, 1995, 27(1): 729-742.
- [45] Boguslavskyi A, Pavlovic D, Aughton K, *et al.* Cardiac hypertrophy in mice expressing unphosphorylatable phospholemman [J]. *Cardiovasc Res*, 2014, 104(1): 72-82.
- [46] Lambert R, Srodulski S, Peng X, *et al.* Intracellular Na^+ Concentration ($[\text{Na}^+]_i$) Is Elevated in diabetic hearts due

- to enhanced Na⁺-glucose cotransport [J]. *J Am Heart Assoc*, 2015, 4(9): e002183.
- [47] Iwai T, Tanonaka K, Inoue R, *et al.* Sodium accumulation during ischemia induces mitochondrial damage in perfused rat hearts [J]. *Cardiovasc Res*, 2002, 55(1): 141-149.
- [48] Maack C, Cortassa S, Aon M A, *et al.* Elevated cytosolic Na⁺ decreases mitochondrial Ca²⁺ uptake during excitation-contraction coupling and impairs energetic adaptation in cardiac myocytes [J]. *Circ Res*, 2006, 99(2): 172-182.
- [49] Liu T, O'Rourke B. Enhancing mitochondrial Ca²⁺ uptake in myocytes from failing hearts restores energy supply and demand matching [J]. *Circ Res*, 2008, 103(3): 279-288.
- [50] Kohlhaas M, Maack C. Adverse bioenergetic consequences of Na⁺-Ca²⁺ exchanger-mediated Ca²⁺ influx in cardiac myocytes [J]. *Circulation*, 2010, 122(22): 2273-2280.
- [51] Jain S S, Paglialunga S, Vigna C, *et al.* High-fat diet-induced mitochondrial biogenesis is regulated by mitochondrial-derived reactive oxygen species activation of CaMKII [J]. *Diabetes*, 2014, 63(6): 1907-1913.
- [52] Baartscheer A, Schumacher C A, Wüst R C I, *et al.* Empagliflozin decreases myocardial cytoplasmic Na⁺ through inhibition of the cardiac Na⁺/H⁺ exchanger in rats and rabbits [J]. *Diabetologia*, 2017, 60(3): 568-573.
- [53] Uthman L, Baartscheer A, Bleijlevens 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.
- [54] Jiang K, Xu Y, Wang D, *et al.* Cardioprotective mechanism of SGLT2 inhibitor against myocardial infarction is through reduction of autosis [J]. *Protein Cell*, 2021, doi: 10.1007/s13238-020-00809-4.
- [55] Mustroph J, Wagemann O, Lucht C M, *et al.* Empagliflozin reduces Ca/calmodulin-dependent kinase II activity in isolated ventricular cardiomyocytes [J]. *ESC Heart Fail*, 2018, 5(4): 642-648.
- [56] Karg M V, Bosch A, Kannenkeril D, *et al.* SGLT-2-inhibition with dapagliflozin reduces tissue sodium content: a randomised controlled trial [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2018, 17(1): 5.

【责任编辑 解学星】