

达格列净治疗急性心肌梗死合并2型糖尿病的研究进展

王 鸿¹, 牛君义^{2*}

¹内蒙古医科大学附属医院, 内蒙古 呼和浩特

²内蒙古医科大学附属医院急诊科, 内蒙古 呼和浩特

收稿日期: 2023年1月9日; 录用日期: 2023年2月6日; 发布日期: 2023年2月13日

摘 要

2型糖尿病是心血管疾病的危险因素, 为进一步提高急性心肌梗死合并2型糖尿病患者的预后, 目前提出的SLGT2抑制剂(Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors)的治疗效果得到认可, 达格列净作为SLGT2抑制剂的代表药物, 它的疗效及作用机制逐渐受到关注, 本篇综述旨在对达格列净的治疗机制以及改善患者预后的多方面原理做出介绍, 以期进一步提高对该药物的认知, 提高急性心肌梗死合并2型糖尿病患者的治疗预后。

关键词

达格列净, SLGT2抑制剂, 急性心肌梗死, 2型糖尿病

Research Progress of Dapagliflozin in Treatment of Acute Myocardial Infarction Complicated with Type 2 Diabetes Mellitus

Hong Wang¹, Junyi Niu^{2*}

¹Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia

²Department of Emergency, Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia

Received: Jan. 9th, 2023; accepted: Feb. 6th, 2023; published: Feb. 13th, 2023

*通讯作者。

文章引用: 王鸿, 牛君义. 达格列净治疗急性心肌梗死合并 2 型糖尿病的研究进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(2): 1667-1672. DOI: 10.12677/acm.2023.132230

Abstract

Type 2 diabetes mellitus is a risk factor for cardiovascular disease. In order to further improve the prognosis of patients with acute myocardial infarction and type 2 diabetes mellitus, SGLT2 inhibitors have been proposed. The therapeutic effect of (Sodium glucose co-transporter-2 inhibitors) is gradually recognized. As a representative drug of SGLT2 inhibitors, dapagliflozin's efficacy and mechanism of action have gradually attracted attention. This review aims to introduce the therapeutic mechanism of dapagliflozin and the various principles of improving patient prognosis, so as to further improve the cognition of this drug to improve the prognosis of patients with acute myocardial infarction complicated with type 2 diabetes mellitus.

Keywords

Dapagliflozin, SGLT2 Inhibitors, Acute Myocardial Infarction, Type 2 Diabetes Mellitus

Copyright © 2023 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. 背景

近年来,随着生活条件的改善和老龄化的加深,急性心肌梗死的发病率逐年上升,以急性心肌梗死(Acute Myocardial Infarction, AMI)为代表的冠状动脉粥样硬化性心脏病是威胁我国居民的最主要死因之一,与此同时,近30多年来,我国糖尿病患病率显著增加,据全国流行病学调查显示,我国糖尿病患病率逐年增加,从1980年的0.67%患病率增加至2015年的11.2%。未来十年,糖尿病患者数量仍将持续增加。目前多项权威研究已明确,糖尿病为心血管疾病的独立危险因素,有数据显示,75%的2型糖尿病患者死于心血管疾病,2型糖尿病患者的冠状动脉病变以细小、弥漫、钙化、多支血管病变多见,而且经皮冠状动脉介入治疗(Percutaneous Coronary Intervention, PCI)后2型糖尿病患者支架再狭窄发生率和血运再重建发生率高[1]。基于糖尿病患者的心血管发病几率较非糖尿病患者明显增高,故需积极寻求在对治疗2型糖尿病有效的基础上,尽可能多的对心血管有保护性作用的治疗方法,以求进一步改善疾病预后,提高患者的生存率及生活质量。

2. 达格列净概述

2型糖尿病为一种全身性复杂的进行性代谢性疾病,它的发生发展与多种因素有关,包括肥胖、高血压、高血脂等多种因素[2]。达格列净(Dapagliflozin)是一种新型降糖药物,属于钠-葡萄糖共转运蛋白2抑制剂(Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors)。钠-葡萄糖共转运蛋白2分布于肾脏近曲小管上,达格列净可通过抑制近曲小管上钠-葡萄糖共转运蛋白2而减少对葡萄糖的重吸收,增加尿糖排泄,从而降低血糖。该药物降糖机制不依赖于胰岛 β 细胞及患者胰岛素抵抗等情况,故降糖效果对比传统降糖药物有不可比拟的优势。该药物的作用机制是一种新颖的降血糖机制,与常用降糖药物如磺酰脲类及胰岛素不同,该类药物不增加低血糖风险,故SGLT-2i药物在糖尿病治疗中有十分光明的前景。

3. 达格列净改善急性心肌梗死患者预后的相关研究进展

2型糖尿病作为心血管疾病的独立危险因素,且2型糖尿病的主要死亡原因为2型糖尿病的心血管

并发症, 对于心血管疾病的关注也提上日程。在一项对照临床试验的荟萃分析实验中提示, 与服用安慰剂或其他非噻唑烷二酮降糖剂的患者相比, 服用罗格列酮的患者的缺血性心血管事件发生率增加[3]。至此以后, 对于降血糖药物的临床应用, 人们对降血糖及心血管事件的影响更加关注。近年来逐渐涌现出很多治疗糖尿病的新药物。达格列净作为新药物中比较显著的存在, 它对于糖尿病合并心血管疾病患者与预后改善起了怎样的作用, 以下将逐一进行阐述。

3.1. 降低血糖水平, 降低糖化血红蛋白

多项研究表明, 达格列净在不同严重程度的 2 型糖尿病中均存在显著的降血糖作用。另有研究表明, 达格列净在健康受试者和 2 型糖尿病患者中均可产生稳定的葡萄糖排泄率, 因此可以得出结论, 达格列净降血糖机制不依赖机体本身, 与患者胰岛功能及胰岛素抵抗无关。在一项关于将达格列净作为二甲双胍降血糖的辅助治疗药物的实验数据表明, 达格列净对比安慰剂可明显降低患者糖化血红蛋白指标。2 型糖尿病以高血糖为特征, 可导致微血管和大血管并发症, 包括视网膜病变, 肾病, 神经病变和加速心血管疾病[4]。高血糖、高糖化血红蛋白与高心血管疾病发病率间存在正相关。急性心肌梗死是临床常见的心血管系统疾病之一[5], 发病迅速, 危害严重, 致死率高, 已成为危害老年人的主要疾病。AMI 主要病理基础是冠状粥样硬化, 继而出现糜烂继发血栓, 导致冠状动脉闭塞或狭窄, 造成心肌细胞坏死缺血。[6]基于达格列净可明显降低 2 型糖尿病患者血糖水平, 因此可推论, 达格列净可降低 2 型糖尿病患者急性心肌梗死发生率。

3.2. 降低体重

达格列净通过肾脏排泄葡萄糖, 可直接导致患者体重减低。对于 2 型糖尿病患者, 现实中很难实现减重, 且 85% 的 2 型糖尿病患者合并超重或肥胖, 使用达格列净降血糖治疗中, 每日相当于从尿液中排泄 60~100 g 葡萄糖。在一项研将达格列净作为胰岛素降血糖的辅助治疗药物对安慰剂的对照研究中显示, 经过 48 周的观察, 达格列净组体重减低 1.61 kg, 安慰剂组体重增加 0.82 kg; 另一项达格列净与二甲双胍对比研究中, 经过 102 周的观察, 达格列净治疗组在体重减轻方面亦有显著优势。这些数据均可表明, 达格列净在 2 型糖尿病患者体重的长期管理上具有显著优势, 可以降低 2 型糖尿病患者的体重; 在一项由 Takao Sato 等人主持的研究中也对达格列净的相关作用有进一步的阐述。该实验是关于达格列净对心外膜脂肪组织(Epicardial adipose tissue)体积的影响的研究。研究表明, 达格列净治疗组对比常规降糖药物治疗组, 经过六个月随访, 达格列净治疗组内糖化血红蛋白、患者体重及心外膜脂肪组织体积明显下降, 且 EAT 下降与体重下并呈正相关趋势。心外膜脂肪组织(EAT)是一种致病性脂肪库, 可能与冠状动脉粥样硬化有关[7]。综上, 达格列净不仅可降低患者血糖水平, 更可以降低患者 EAT 水平, 从而可起到降低急性心肌梗死发病率的作用, 以此可增加糖尿病患者的血管受益。

3.3. 降低血脂水平及抗动脉硬化作用

糖尿病是一种全身性的代谢性疾病, 糖尿病患者合并代谢综合征的几率明显增加, 持续的糖脂代谢异常会对心脏、肾脏、脑血管等器官组织造成严重损害, 严重危害人类生命健康。众所周知, 血脂代谢异常与动脉硬化有密切关系, 血脂异常升高会增加罹患冠心病的风险。研究表明, 达格列净对血脂代谢有良好作用, 可降低 TG 甘油三酯, 并可提高 HDL 高密度脂蛋白水平[8]。DEFENCE 研究是第一项评价达格列净对 T2DM 患者血管内皮功能影响的研究。该研究表明, 在血糖控制不佳的患者中, 达格列净联合二甲双胍治疗可改善血管内皮功能。虽然目前尚无确凿证据表明 SGLT2 抑制剂对内皮功能具有保护作用或可抑制动脉粥样硬化的进展, 但可表明达格列净和二甲双胍联合治疗是早期 T2DM 和中度高血糖患者心血管疾病一级预防的潜在治疗选择[9]。因此可以看出, 达格列净对糖尿病患者的血脂水平改善及抗

动脉硬化方面有相关优势。

3.4. 降低血尿酸水平

有研究表明,中等水平血尿酸水平可能与急性心肌梗死、心衰或脑血管急性的发生率升高有明显关联。血尿酸水平已作为心血管疾病的重要补充危险因素。血尿酸水平高的患者心血管死亡率及全因死亡率均有所升高。对于急性心肌梗死型 PCI 的患者,为治疗需长期口服阿司匹林,对于合并心功能不全的心肌梗死患者,可能需长期服用利尿剂以减轻心脏负担,阿司匹林及利尿剂可能进一步增加血尿酸的水平。有一项纳入 62 项研究,总计 34,941 例患者的荟萃分析显示,与对照组比较,药物干预组使用任何恩格列净、卡格列净、达格列净中任意一种,都能够使血尿酸水平显著降低。在使用达格列净干预的组中,降低血尿酸的幅度与药物干预剂量呈剂量依赖性。其亚组分析也显示,早期糖尿病患者中,血尿酸降低幅度更大。在受试的糖尿病患者中,对伴有高血尿酸的患者作用更显著[10]。因此,达格列净可明显降低 2 型糖尿病患者的血尿酸水平,从而可改善 2 型糖尿病患者心血管疾病的预后,早期应用可使患者受益。

3.5. 改善心肌梗死后左心室重构

急性心肌梗死是临床常见的心血管系统疾病之一,发病迅速,危害严重,致死率高,已成为危害老年人的主要疾病。AMI 主要病理基础是冠状粥样硬化,继而出现糜烂继发血栓,导致冠状动脉闭塞或狭窄,造成心肌细胞坏死缺血。心肌细胞坏死后会逐渐纤维化,而心肌纤维化被普遍认为是心室重构的重要机制。其原因是心脏成纤维细胞沉积的细胞外基质蛋白沉积,导致心室顺应性障碍和心力衰竭加速发展。Kun-Ling Tsai 等人的有关心肌细胞缺血/再灌注的研究中表明,体外实验结果表明,达帕可诱导心肌成纤维细胞 H9 c2 中腺苷酸激活的蛋白激酶(AMPK)磷酸化,导致 H/R 后磷酸化的蛋白激酶 C (PKC)表达下调。达格列净可能通过 AMPK/PKC/Nox/PGC-1 α 信号通路改善缺血再灌注诱导的氧化应激及心肌细胞凋亡,从而减轻了心肌细胞的缺血再灌注损伤,心肌纤维化有所减轻。达格列净有利地防止了对心肌纤维的巨大损害并减少了胶原纤维的积累,从而导致更小的梗塞面积。此外,当施用较高剂量时,其益处逐渐增强,表明 DAPA 具有抗纤维化作用[2]。因此可推断,达格列净可改善心肌梗死后的心室重构,并可降低心肌梗死后心衰的发生率[11]。

3.6. 改善急性心肌梗死后患者交感神经兴奋性

众所周知,急性心肌梗死患者的猝死风险高,其中急性期死亡原因以恶性心律失常的发生最为多见。因此防止致死性室性心律失常所导致的心源性猝死(SCD)是急性心肌梗死(AMI)后的治疗的很关键方面。有研究表明,心脏交感神经活动增加和心脏副交感神经活动减少均与不良预后和致命性心律失常相关[12]。EMBODY 试验是一项在日本 AMI 和 T2DM 患者中开展的前瞻性、多中心、随机化、双盲、安慰剂对照试验,该实验结果表明,血糖变异性与心血管自主神经病变相关,高血糖导致 AMI 住院患者发生室性心动过速,此外,在入院时出现室性快速性心律失常的患者中,T2DM 伴 AMI 与全因死亡率增加独立相关[13]。在 EMBODY 试验中,两组的血糖控制水平相同。因此血糖变化对恩格列净改善交感神经和副交感神经活动的影响极小。最终结果表明,SGLT2 抑制剂可改善了人类的心脏交感神经和副交感神经活动。降低危及生命的心律失常及心血管死亡率的作用也得到证实。

3.7. 降低机体炎症反应

几乎所有的心肌损伤都会发生炎症应激,炎症标志物分为 M1 及 M2, M1 巨噬细胞通过促进单核细胞募集到斑块中以及通过泡沫细胞形成来促进动脉粥样硬化斑块的发展。相反, M2 巨噬细胞减少动脉粥

样硬化斑块的大小、胆固醇含量和巨噬细胞浸润,以及减少炎症标记物表达。Seul-Gee Lee、Seung-Jun Lee、Jung-Jae Lee 等人的动物实验研究结果表明,达格列净显著降低了巨噬细胞浸润以及炎症 M1 标志物(包括 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6)的表达。动脉粥样硬化被认为是一种慢性炎症性疾病,在动脉粥样硬化形成的各个阶段巨噬细胞都起着核心作用[14]。这些标志物在动脉粥样硬化的进展中具有关键作用。达格列净可降低上述炎症指标,降低氧化应激水平,从而降低人体的炎症反应,从而进一步改善人体的动脉粥样硬化。此外,当冠心病患者合并 2 型糖尿病时,患者已处于炎症反应,这一状态可增加心脏不良事件发生风险,Subodh V 等人提出 SGLT2 抑制剂可以调控促炎性脂肪因子和抗炎性脂肪因子之间的平衡,因此,SGLT2 抑制剂可降低机体炎症反应,尤其是对冠心病合并 2 型糖尿病患者的受益更多。

3.8. 降压作用

高血压是冠心病发病的常见危险因素。2 型糖尿病对其对动脉血管的影响,很容易合并高血压。因此对于 2 型糖尿病合并高血压患者,对于冠心病发病率有显著提升。数据表明,将动脉血压严格控制在 140/90 mmHg 以下可显著降低 2 型糖尿病患者脑卒中及心血管并发症风险[15]。目前多项关于达格列净有关的研究中,均观察到达格列净有降压作用,同时并未提示达格列净的降压作用可增加患者直立性低血压发生水平,因此对于该药物应用安全性和可行性相对更高。但目前对于达格列净的降压作用机制尚不十分明确。可能与达格列净的利尿作用、尿钠排泄与体重减轻有关。达格列净可降低患者血压,从而可进一步改善 2 型糖尿病患者的生活质量,提高其远期预后。

3.9. 降低心肌梗死后心衰发生率

在 Pr. Gilles Lemesle 等人的研究中显示:DM 患者相较于非 DM 患者在急性心肌梗死住院期间 Killip 分级 \geq II 级的发生率更高。心肌梗死后一年,DM 患者因心衰住院的频率更高。在慢性阶段(5 年结局),糖尿病患者因心衰住院的频率较非糖尿病患者亦更高。在 2015 年,欧洲糖尿病学研究会年会在瑞典斯德哥尔摩召开,本次会议上公布了 EMPA-REG 研究报告,在该该报告中,SLGT2 可降低 2 型糖尿病患者的心血管疾病致死率,以及合并心衰的住院率。EMPA-REGDECLARE-TIMI58 研究于 2018 年结束,这项研究主要是观察达格列净对 2 型糖尿病患者是否有心脏保护作用的多中心随机对照试验,该实验结果显示,对于患有或具有危险因素的动脉粥样硬化的 2 型糖尿病患者,达格列净的 MACE 发生率与安慰剂相比,无统计学意义,但发生心血管死亡或因心衰住院的发生率明显低于对照组。Baker 等[16]研究发现,SGLT-2 抑制剂卡格列净可以通过增加心脏左心室舒张末期的血液容积和每搏输出量,同时还能显著减小心肌梗死范围,在局部心肌缺血期间,保留心脏收缩功能。糖尿病可使冠心病患者发生心衰的危险增加近 2 倍。因此达格列净可明显改善 2 型糖尿病合并心肌梗死患者的远期预后,降低心肌梗死后心衰的发生率。

4. 总结

近年来,随着我国老龄化程度的逐步加大,2 型糖尿病合并急性心肌梗死的患者数量明显增加。2 型糖尿病合并急性心肌梗死是临床上常见的危急重症,如果治疗不当会对生活治疗及远期预后造成严重影响。糖尿病是心血管疾病的独立危险因素,而急性心肌梗死对 2 型糖尿病患者亦是重要的应激事件,会显著增加患者血糖的波动。2 型糖尿病是一种代谢性综合征,除了会引起血糖的异常升高,此外还会对全身的代谢性指标产生重要的影响。达格列净作为新型的降血糖药物,它不仅在降血糖方面有显著的作用,此外还对糖尿病患者的代谢综合征产生有利影响,可以降低患者血脂水平,减轻患者体重,降低尿酸水平等。此外对于糖尿病合并冠心病患者,达格列净还表现出除降糖作用外的多效性,尤其是对心

血管系统有明显的保护作用, 可有效改善糖尿病患者的心血管结局, 包括降低主要不良心血管事件风险、降低心血管死亡或心力衰竭住院风险, 可能的机制是达格列净具有急性期利尿的作用, 可减轻容量负荷, 通过以上机制可改善心血管疾病患者的长期预后, 降低和延缓心肌梗死后心力衰竭的发生和发展。

目前多中心的随机对照研究表明, SGLT-2 抑制剂可为 2 型糖尿病合并心血管疾病的患者带来受益, 特别是合并心衰住院的患者。药物的安全性和耐受性反应良好, 表现出良好的前景, 对心血管疾病的疗效也让人们充满期待, 为治疗带来新的希望。

参考文献

- [1] 江耀辉, 王喆, 郑汝杰, 桑海强. 达格列净对冠心病合并 2 型糖尿病患者临床结局的影响[J]. 中国循环杂志, 2022, 37(3): 250-255.
- [2] Ptaszynska, A., Hardy, E., Johnsson, E., Parikh, S. and List, J. (2013) Effects of Dapagliflozin on Cardiovascular Risk Factors. *Postgraduate Medicine*, **125**, 181-189. <https://doi.org/10.3810/pgm.2013.05.2667>
- [3] Nissen, S.E. and Wolski, K. (2007) Effect of Rosiglitazone on the Risk of Myocardial Infarction and Death from Cardiovascular Causes. *The New England Journal of Medicine*, **356**, 2457-2471. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa072761>
- [4] List, J.F., Woo, V., Morales, E., Tang, W. and Fiedorek, F.T. (2009) Sodium-Glucose Cotransport Inhibition with Dapagliflozin in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, **32**, 650-657. <https://doi.org/10.2337/dc08-1863>
- [5] 周生辉, 缪黄泰, 聂绍平. 急性心肌梗死后左心室室壁瘤的临床特征及诊治进展[J]. 中华全科医学, 2018, 16(8): 1349-1354.
- [6] 曹磊, 掌瑜. 急性心肌梗死患者的临床特征及心力衰竭相关因素分析[J]. 临床合理用药, 2019, 12(12): 16-18.
- [7] Sato, T., Aizawa, Y., Yuasa, S., et al. (2018) The Effect of Dapagliflozin Treatment on Epicardial Adipose Tissue Volume. *Cardiovascular Diabetology*, **17**, Article No. 6. <https://doi.org/10.1186/s12933-017-0658-8>
- [8] Sheu, W.H.-H., Chan, S.P., Matawaran, B.J., et al. (2020) Use of SGLT-2 Inhibitors in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Abdominal Obesity: An Asian Perspective and Expert Recommendations. *Diabetes & Metabolism Journal*, **44**, 11-32. <https://doi.org/10.4093/dmj.2019.0208>
- [9] Shigiyama, F., Kumashiro, N., Miyagi, M., et al. (2017) Effectiveness of Dapagliflozin on Vascular Endothelial Function and Glycemic Control in Patients with Early-Stage Type 2 Diabetes Mellitus: DEFENCE Study. *Cardiovascular Diabetology*, **16**, Article No. 84. <https://doi.org/10.1186/s12933-017-0564-0>
- [10] Zhao, Y., Xu, L., Tian, D., et al. (2018) Effects of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 (SGLT2) Inhibitors on Serum Uric Acid Level: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, **20**, 458-462. <https://doi.org/10.1111/dom.13101>
- [11] Tsai, K.-L., Hsieh, P.-L., Chou, W.-C., et al. (2021) Dapagliflozin Activates AMPK to Attenuate Cardiac Dysfunction and Oxidative Stress under Hypoxia/Reoxygenation-Caused Damage. *Cell & Bioscience*, **11**, Article No. 44. <https://doi.org/10.1186/s13578-021-00547-y>
- [12] Shimizu, W., Kubota, Y., Hoshika, Y., et al. (2020) Effects of Empagliflozin versus Placebo on Cardiac Sympathetic Activity in Acute Myocardial Infarction Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: The EMBODY Trial. *Cardiovascular Diabetology*, **19**, Article No. 148. <https://doi.org/10.1186/s12933-020-01127-z>
- [13] Weidner, K., Behnes, M., Schupp, T., Rusnak, J., Reiser, L., Bollow, A., et al. (2018) Type 2 Diabetes Is Independently Associated with All-Cause Mortality Secondary to Ventricular Tachyarrhythmias. *Cardiovascular Diabetology*, **17**, Article No. 125. <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0768-y>
- [14] Trachtenberg, B.H. and Hare, J.M. (2017) Inflammatory Cardiomyopathic Syndromes. *Circulation Research*, **121**, 803-818. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.310221>
- [15] Mansia, G., De Backer, G., Dominiczak, A., et al. (2007) 2007 ESH-ESC Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Blood Pressure*, **16**, 135-232. <https://doi.org/10.1080/08037050701461084>
- [16] Baker, H.E., Kiel, A.M., Luebbe, S.T., et al. (2019) Inhibition of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Preserves Cardiac Function during Regional Myocardial Ischemia Independent of Alterations in Myocardial Substrate Utilization. *Basic Research in Cardiology*, **114**, Article No. 25. <https://doi.org/10.1007/s00395-019-0733-2>