

钠 - 葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂与心力衰竭患者交感神经功能的研究进展

李文杰, 刘凯文, 王贵鹏*

新疆医科大学第五附属医院心内科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2024年2月8日; 录用日期: 2024年3月2日; 发布日期: 2024年3月11日

摘要

交感神经(SNS)过度兴奋是导致心力衰竭发生发展的重要机制之一。钠 - 葡萄糖协同转运蛋白2 (SGLT2) 抑制剂是治疗心力衰竭的新型药物, 近来研究发现, SGLT2抑制剂可以通过降低心力衰竭患者SNS的功能来使心血管获益。本文着重从SGLT2i对于心力衰竭的获益及机制进行综述, 以提高临床工作者在心力衰竭治疗中对SGLT2抑制剂与交感神经关系的认识。

关键词

心力衰竭, 钠 - 葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂, 交感神经

Research Progress on Sodium-Dependent Glucose Transporters 2 Inhibitors and Sympathetic Nerve Function in Patients with Heart Failure

Wenjie Li, Kaiwen Liu, Guipeng Wang*

Department of Cardiology, Fifth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Feb. 8th, 2024; accepted: Mar. 2nd, 2024; published: Mar. 11th, 2024

Abstract

Sympathetic nervous system (SNS) hyperexcitation is one of the important mechanisms leading to the development of heart failure. Sodium-dependent glucose transporters 2 (SGLT2) inhibitors

*通讯作者。

文章引用: 李文杰, 刘凯文, 王贵鹏. 钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂与心力衰竭患者交感神经功能的研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(3): 160-164. DOI: 10.12677/acm.2024.143680

are novel drugs for the treatment of heart failure, and recent studies have found that SGLT2 inhibitors can confer cardiovascular benefits by reducing the function of SNS in patients with heart failure. This article focuses on the benefits and mechanisms of SGLT2i in heart failure, so as to improve the understanding of the relationship between SGLT2 inhibitors and sympathetic nerves in the treatment of heart failure.

Keywords

Heart Failure, Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors, Sympathetic Nervous System

Copyright © 2024 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. 引言

心力衰竭(Heart Failure, HF)是由各种心血管疾病导致的心脏收缩功能和(或)舒张功能障碍,以肺循环和(或)体循环淤血为主要表现的临床综合征,也是心血管疾病发展的最严重阶段[1]。目前我国人口老龄化趋势不断加重,临床慢性心力衰竭发病率呈逐年上升趋势,一项关于我国心力衰竭流行病学调查的最新结果显示,35岁以上居民的患病率为1.3%,估计现有心衰患者约890万[2],与2000年调查比较,心衰患病人数增加了近500万,住院心力衰竭患者的病死率约为2.8% [3]。心力衰竭严重影响着人们的身体健康,其较高的患病率、住院率、病死率更是加重了社会的医疗和经济负担[4],深入了解疾病的发生机制以及提供更全面的治疗方法具有重大意义。钠-葡萄糖协同转运蛋白2(Sodium-Glucose Cotransporter Inhibitor 2, SGLT2)抑制剂是一种高效的降糖药物。SGLT2主要在肾脏的近端小管上皮内表达,负责原尿中葡萄糖的重吸收,约90%的葡萄糖通过SGLT2被重新吸收进入血液,SGLT2抑制剂可以靶向阻断SGLT2,从而增加尿糖的排泄,降低血糖水平。目前越来越多的研究证实SGLT2可改善心血管结局,成为心衰治疗的“新四联”用药,并被纳入了国内外心衰管理指南中[5]。但SGLT2对心脏的获益的作用机制仍有待阐明。本文就SGLT2在心衰患者中交感神经影响的研究进展进行综述,旨在为进一步临床诊疗提供新思路。

2. 心力衰竭与交感神经

在心力衰竭的发生发展中,交感神经系统(Sympathetic Nervous System, SNS)起着关键作用。早期SNS激活可以代偿和维持心功能,肾上腺素作用于GS蛋白质,通过L型钙通道激活腺苷酸环化酶,生成环磷酸腺苷(cAMP)和激活蛋白激酶A。蛋白激酶A调节磷脂蛋白、肌钙蛋白I和兰尼定受体的磷酸化,从而改善心肌收缩、舒张功能[6]。但持续的SNS激活是有害的,有研究表明[7],较高的儿茶酚胺水平会使衰竭的心肌细胞内 β 肾上腺素能受体密度降低和受体下调,进而使心肌细胞对正性肌力和变时性刺激反应性减弱。由于心肌内儿茶酚胺水平相对偏低,衰竭的心肌细胞完全依赖循环中的儿茶酚胺来维持足够的心输出量,同时 α 肾上腺素能受体支配的血管阻力增加,使心脏后负荷增加、心脏功能受损,最终形成恶性循环。因此抑制SNS的过度表达成为临床治疗心衰的关键。

3. SGLT2 抑制剂与心脏交感神经

尽管SGLT2抑制剂最初专门用于糖尿病治疗,越来越多的研究发现,SGLT2抑制剂改善心功能的

作用远远超出了其降低血糖的作用[8]。McMurray JJV 等人发现[9], 在射血分数降低型的心衰患者中, 无论是否患有糖尿病, 接受达格列净治疗的患者心力衰竭恶化及心血管原因死亡的风险均低于接受安慰剂的患者。在来自 DELIVER 和 EMPEROR-Preserved 实验的共计 12,251 名患者中发现[10], SGLT2 抑制剂减少了心血管死亡或心力衰竭首次住院复合终点发生率(HR 0.80), 同时两个组成部分一致减少: 心血管死亡率(HR 0.88)和心力衰竭首次住院率(HR 0.74)。SGLT2 抑制剂可以降低糖尿病患者的收缩压, 但心率却没有代偿提高, 因此有人认为 SGLT2 抑制剂会降低 SNS 活性[11]。Wataru Shimizu 等人首次通过临床试验评估[12], 在 T2DM 的急性心肌梗死的患者中早期给予 SGLT2 抑制剂可有效改善心神经活动, 且无任何不良事件。这些结果使人们对 SGLT2 抑制剂治疗心衰的潜力产生了极大的期望。

4. 机制

4.1. 改善中枢神经系统活动

SGLT2 不仅在肾小管中表达, 同时也在中枢神经系统中表达。Yoichi Chiba 等人发现[13], SGLT-2 在小鼠和人类脑干、下丘脑、导水管周围灰质、杏仁核和孤束核的室管膜细胞和脉络丛上皮细胞中高度表达。血脑屏障可维持中枢神经系统的正常生理状态和代谢, 并阻止药物进入中枢神经系统, 研究发现小分子 SGLT2 抑制剂能够穿过血脑屏障直接作用于靶点[14]。Thiquynhnga Nguyen 等人发现[15], 经达格列净喂养的小鼠, 相比于对照组, 血压明显下降但心率没有显著变化, 并且 c-Fos 在下丘脑、杏仁核和导水管周围灰质中有显著表达, 表明达格列净作为一种高选择性的 SGLT2 抑制剂, 通过刺激中枢神经系统中的神经元来调节中枢自主神经活动, 并控制心血管功能。Entesar F Amin 等人发现[16], 在经恩格列净给药的缺血/再灌注损伤大鼠中观察到 caspase-3 的表达增加, 脑梗死面积减少, 同时抑制氧化应激、炎症和凋亡标志物, 表明恩格列净可能具有保护神经元的作用。

4.2. 降低炎症反应

心肌损伤会引起中性粒细胞、巨噬细胞、单核细胞等炎症细胞的浸润和 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等炎症介质的释放, 最初的炎症反应能够修复心肌, 而过度炎症反应会加重心肌损伤和心肌凋亡[17]。Chintan N Koyani 等人研究发现[18], 在离体心肌细胞和巨噬细胞中, 恩格列净可通过激活腺苷酸活化蛋白激酶途径减弱了脂多糖(LPS)诱导的 TNF α 和 iNOS 表达。Nikole J Byrne 等人发现[19], 恩格列净降低了射血分数降低心力衰竭小鼠中 NOD 样受体热蛋白结构域蛋白 3 (NLRP3)、Caspase-1、IL-1 β 、IL-18、TNF- α 和 NF- κ B 的表达。So Ra Kim 等人发现[20], 对具有高心血管风险的糖尿病患者给予恩格列净治疗 30 天后, 与安慰剂相比, 恩格列净减少了 IL-1 β 分泌和 NLRP3 的激活, 同时引起血清 β -羟基丁酸和胰岛素水平升高。这些研究表明, SGLT2 抑制剂具有显著的抗炎作用。

4.3. 减少心肌纤维化

心脏纤维化是心力衰竭的主要病理生理特征, 表现为心肌损伤后, 大量的肌成纤维细胞被活化并分泌 I 型胶原蛋白, I 型胶原蛋白的过度沉积可导致细胞外基质构成比例异常和心肌收缩舒张功能障碍[21]。Santos-Gallego 等人在非糖尿病的心衰猪模型中, 使用不同但互补的技术, 如超声心动图、心脏核磁、组织学(苦参红染色)、生物化学(心肌中的羟脯氨酸水平)和分子生物学(I 型胶原的蛋白质印迹和 TGF- β)来评估恩格列净对心肌纤维化的影响。结果表明, 恩格列净改善了左心室的松弛性并降低了左心室的僵硬程度, 并增强了肌联蛋白磷酸化, 从而改善了心肌间质性纤维化[22]。Tsung-Ming Lee 等人发现[23], 对心肌梗死后大鼠给予达格列净可提高巨噬细胞 M2 极化水平, 进而通过改变心肌巨噬细胞的极化来减轻心脏纤维化。

4.4. 提高能量代谢

正常心肌细胞可利用多种物质产生能量,包括葡萄糖、脂肪酸、酮体和氨基酸,其中游离脂肪酸(FFA)氧化可提供70%~90%的ATP。但当心肌细胞受损时,能量代谢方式发生改变,葡萄糖和脂肪酸以外的酮体成为心肌细胞主要产生能量的物质[24]。Carlos G Santos-Gallego 等人发现[25],在左前降支闭塞诱导心衰的猪模型中,恩格列净可以减少葡萄糖的利用,转而增加了酮体、脂肪酸和支链氨基酸的利用,从而改善心肌代谢,增强左心室收缩功能以及缓解心肌重构。Chang-Myung Oh 等人在阿霉素诱导心衰的小鼠模型中发现[26],恩格列净可以引起血浆 β -羟基丁酸和ATP的产生,为心肌提供充足的能量储备,并阻止了心衰的加重。

5. 总结

综上所述,SGLT2i可通过影响自主神经的功能来改善心衰患者的症状。可能机制包括改善中枢神经系统活动、降低炎症反应、减少心肌纤维化、提高能量代谢等。但目前关于SGLT2i对心血管交感神经影响的直接研究较少,并且缺乏对心力衰竭患者的临床研究。同时,尚不清楚SGLT2i是否与其他干预交感神经的药物存在相互作用关系,是否有望成为因临床不适用 β 受体阻滞剂患者的替代药物。笔者认为,随着更加深入的研究,SGLT2i的应用范围将会进一步拓展,为临床医生对心血管疾病进行诊断、治疗、预后分析提供更多的理论依据。

参考文献

- [1] Truby, L.K. and Rogers, J.G. (2020) Advanced Heart Failure: Epidemiology, Diagnosis, and Therapeutic Approaches. *JACC: Heart Failure*, **8**, 523-536. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2020.01.014>
- [2] Metra, M. and Lucoli, P. (2020) Corrigendum to 'Prevalence of Heart Failure and Left Ventricular Dysfunction in China: the China Hypertension Survey, 2012-2015' [Eur J Heart Fail 2019; 21: 1329-1337]. *European Journal of Heart Failure*, **22**, 759. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1808>
- [3] 国家心血管病医疗质量控制中心专家委员会心力衰竭专家工作组[J]. 2020 中国心力衰竭医疗质量控制报告. 中国循环杂志, 2021, 36(3), 221-238.
- [4] Greene, S.J., Bauersachs, J., Brugs, J.J., et al. (2023) Worsening Heart Failure: Nomenclature, Epidemiology, and Future Directions: JACC Review Topic of the Week. *Journal of the American College of Cardiology*, **81**, 413-424. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.11.023>
- [5] McDonagh, T.A., Metra, M., Adamo, M., et al. (2021) 2021 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure. *European Heart Journal*, **42**, 3599-3726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>
- [6] Shugg, T., Hudmon, A. and Overholser, B.R. (2020) Neurohormonal Regulation of I(Ks) in Heart Failure: Implications for Ventricular Arrhythmogenesis and Sudden Cardiac Death. *Journal of the American Heart Association*, **9**, e016900. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.016900>
- [7] Manolis, A.A., Manolis, T.A. and Manolis, A.S. (2023) Neurohumoral Activation in Heart Failure. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 15472. <https://doi.org/10.3390/ijms242015472>
- [8] Usman, M.S., Siddiqi, T.J., Anker, S.D., et al. (2023) Effect of SGLT2 Inhibitors on Cardiovascular Outcomes across Various Patient Populations. *Journal of the American College of Cardiology*, **81**, 2377-2387. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.04.034>
- [9] McMurray, J., Solomon, S.D., Inzucchi, S., et al. (2019) Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *The New England Journal of Medicine*, **381**, 1995-2008. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911303>
- [10] Vaduganathan, M., Docherty, K.F., Claggett, B.L., et al. (2022) SGLT-2 Inhibitors in Patients with Heart Failure: A Comprehensive Meta-Analysis of Five Randomised Controlled Trials. *The Lancet*, **400**, 757-767. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01429-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01429-5)
- [11] Scheen, A.J. (2019) Effect of SGLT2 Inhibitors on the Sympathetic Nervous System and Blood Pressure. *Current Cardiology Reports*, **21**, Article No. 70. <https://doi.org/10.1007/s11886-019-1165-1>
- [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] Chiba, Y., Sugiyama, Y., Nishi, N., *et al.* (2020) Sodium/Glucose Cotransporter 2 Is Expressed in Choroid Plexus Epithelial Cells and Ependymal Cells in Human and Mouse Brains. *Neuropathology*, **40**, 482-491. <https://doi.org/10.1111/neup.12665>
- [14] Abbott, N.J., Patabendige, A.A., Dolman, D.E., *et al.* (2010) Structure and Function of the Blood-Brain Barrier. *Neurobiology of Disease*, **37**, 13-25. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2009.07.030>
- [15] Nguyen, T., Wen, S., Gong, M., *et al.* (2020) Dapagliflozin Activates Neurons in the Central Nervous System and Regulates Cardiovascular Activity by Inhibiting SGLT-2 in Mice. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*, **13**, 2781-2799. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S258593>
- [16] Amin, E.F., Rifaai, R.A. and Abdel-Latif, R.G. (2020) Empagliflozin Attenuates Transient Cerebral Ischemia/Reperfusion Injury in Hyperglycemic Rats via Repressing Oxidative-Inflammatory-Apoptotic Pathway. *Fundamental & Clinical Pharmacology*, **34**, 548-558. <https://doi.org/10.1111/fcp.12548>
- [17] Zhang, Y., Wen, W. and Liu, H. (2020) the Role of Immune Cells in Cardiac Remodeling after Myocardial Infarction. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, **76**, 407-413. <https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000000876>
- [18] Koyani, C.N., Plastira, I., Sourij, H., *et al.* (2020) Empagliflozin Protects Heart from Inflammation and Energy Depletion via AMPK Activation. *Pharmacological Research*, **158**, Article ID: 104870. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104870>
- [19] Byrne, N.J., Matsumura, N., Maayah, Z.H., *et al.* (2020) Empagliflozin Blunts Worsening Cardiac Dysfunction Associated with Reduced NLRP3 (Nucleotide-Binding Domain-Like Receptor Protein 3) Inflammasome Activation in Heart Failure. *Circulation: Heart Failure*, **13**, e006277. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006277>
- [20] Kim, S.R., Lee, S.G., Kim, S.H., *et al.* (2020) SGLT2 Inhibition Modulates NLRP3 Inflammasome Activity via Ketones and Insulin in Diabetes with Cardiovascular Disease. *Nature Communications*, **11**, Article No. 2127. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-15983-6>
- [21] 孙帅锋, 刘巍. 心肌纤维化病理机制及诊疗策略进展[J]. 国际心血管病杂志, 2020, 47(5), 264-267.
- [22] Santos-Gallego, C.G., Requena-Ibanez, J.A., San, A.R., *et al.* (2021) Empagliflozin Ameliorates Diastolic Dysfunction and Left Ventricular Fibrosis/Stiffness in Nondiabetic Heart Failure: A Multimodality Study. *JACC: Cardiovascular Imaging*, **14**, 393-407. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2020.07.042>
- [23] Lee, T.M., Chang, N.C. and Lin, S.Z. (2017) Dapagliflozin, a Selective SGLT2 Inhibitor, Attenuated Cardiac Fibrosis by Regulating the Macrophage Polarization via STAT3 Signaling in Infarcted Rat Hearts. *Free Radical Biology and Medicine*, **104**, 298-310. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2017.01.035>
- [24] Tkaczyszyn, M., Górnjak, K.M., Lis, W.H., *et al.* (2022) Iron Deficiency and Deranged Myocardial Energetics in Heart Failure. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, **19**, Article 17000. <https://doi.org/10.3390/ijerph192417000>
- [25] Santos-Gallego, C.G., Requena-Ibanez, J.A., San, A.R., *et al.* (2019) Empagliflozin Ameliorates Adverse Left Ventricular Remodeling in Nondiabetic Heart Failure by Enhancing Myocardial Energetics. *Journal of the American College of Cardiology*, **73**, 1931-1944. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.01.056>
- [26] Oh, C.M., Cho, S., Jang, J.Y., *et al.* (2019) Cardioprotective Potential of an SGLT2 Inhibitor against Doxorubicin-Induced Heart Failure. *Korean Circulation Journal*, **49**, 1183-1195. <https://doi.org/10.4070/kcj.2019.0180>