

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2021.10.001  
文章编号: 1005-8982 (2021) 10-0001-03

专家述评

## 钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂：心力衰竭治疗领域的“跨界明星”

李毅, 曹杨

(中国人民解放军北部战区总医院 心内科, 辽宁 沈阳 110016)

**摘要:** 近年来钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂 (SGLT2i) 在治疗心力衰竭 (以下简称心衰) 方面取得许多关键性进展, 心血管结局研究开启了SGLT2i改善心血管预后的大门, DAPA-HF、EMPEROR-Reduced和SOLOIST-WHF等研究使其适应证扩展到射血分数减低的心衰; 同时针对射血分数保留的心衰的临床研究也正在进行中。相信未来会有更多SGLT2i造福心衰患者的循证依据。

**关键词:** 心力衰竭; 钠-葡萄糖转运体2; 临床研究

**中图分类号:** R541.6

**文献标识码:** A

## SGLT2i: the 'crossover star' for the treatment of heart failure

Yi Li, Yang Cao

(Department of Cardiology, General Hospital of Northern Theater Command of Chinese People's Liberation Army, Shenyang, Liaoning 110016, China)

**Abstract:** Great progress has been made in the treatment of heart failure with sodium-dependent glucose transporter 2 inhibitor (SGLT2i) in the recent years. The outcome studies in the field of cardiovascular diseases have opened the door for SGLT2i to improve cardiovascular prognosis. DAPA-HF, EMPEROR-Reduced, SOLOIST-WHF and other pivotal trials have extended the indications of SGLT2i to heart failure with reduced ejection fraction. The clinical studies on the management of heart failure with preserved ejection fraction with SGLT2i are also in progress. It is believed that there will be more evidence to support the benefits of SGLT2i for patients with heart failure in the future.

**Keywords:** heart failure; sodium-dependent glucose transporter 2; clinical trials

心力衰竭(以下简称心衰)是一种由心脏结构和/或功能异常引起相应症状和/或体征的临床综合征。心衰患者基数大,长期预后差,成为我国最重要的心血管慢病之一。多年来,心衰药物治疗一直没有重大突破,尤其在改善心衰患者生活质量、提高长期生存方面乏善可陈,直到血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂(angiotensin receptor neprilysin inhibitor, ARNI)问世,其以惊艳表现,迅速成为治疗心衰的一线药物。近年来,随着多项

大型临床研究结果的公布,钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂(sodium-dependent glucose transporter 2 inhibitor, SGLT2i)在心衰治疗领域逐渐崭露头角,并因“跨界”身份而备受关注。

### 1 SGLT2i与心血管结局

SGLT2i通过抑制葡萄糖在近曲小管重吸收从而发挥降血糖的作用,最初被开发用于糖尿病的治疗,其心血管保护作用的发现源于2008年美国

收稿日期: 2021-04-19

食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 发布的一项规定, 即要求制药企业对降糖药物进行心血管结局研究 (cardiovascular outcomes trials, CVOTs), 以排除有不可接受的心血管安全风险的药物。EMPA-REG OUTCOME 研究是首个 SGLT2i 的 CVOT, 该研究显示伴有心血管疾病的 2 型糖尿病患者应用恩格列净可显著降低心血管复合终点发生率、全因死亡率及心衰再住院率, 其改善心血管预后的作用在随访 3 个月时即可展现, 但不同剂量的疗效之间差异无统计学意义<sup>[1]</sup>。CANVAS 研究同样显示坎格列净与安慰剂组相比, 可显著降低心血管复合终点事件 (心血管死亡、非致死性心肌梗死和卒中) 风险<sup>[2]</sup>。复合终点的各组分及全因死亡率虽然在坎格列净组和安慰剂组之间差异无统计意义, 但是这可能与其纳入患者合并心血管疾病的基线比例不高有关 (约占 2/3, 而 EMPA-REG OUTCOME 研究中达 99%)<sup>[2]</sup>。DECLARE-TIMI 58 研究是迄今为止规模最大的 SGLT2i 的 COVT, 共纳入了 33 个国家 17 160 例伴有心血管疾病或风险的 2 型糖尿病患者, 研究结果验证了第 3 种 SGLT2i——达格列净的安全性及有效性, 体现在主要心血管不良事件发生率达到非劣效性终点, 并显著降低心源性死亡和心衰再住院率<sup>[3]</sup>。

## 2 SGLT2i 治疗射血分数减低的心衰

与既往 CVOTs 不同, DAPA-HF 研究首次在确诊射血分数减低的心衰 (heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF) 患者中评估 SGLT2i 的疗效<sup>[4]</sup>, 这是一项具有里程碑意义的研究。该试验纳入 4 744 例射血分数 (ejection fraction, EF)  $\leq 40\%$  的心衰患者, 在标准治疗基础上随机接受达格列净或安慰剂中位数治疗 18.2 个月, 结果显示达格列净组与安慰剂组相比, 心衰恶化和心源性死亡所组成的复合终点事件风险降低 26%, 其中心血管死亡风险降低 18%<sup>[4]</sup>。多项亚组分析表明, 心血管预后的获益在不同基线收缩压、肾功能及年龄阶段的人群中均保持一致, 且与是否患有糖尿病及治疗中联合利尿剂的种类无关<sup>[4]</sup>。此外, 在 DAPA-HF 研究中约 11% 患者的基础用药包含 ARNI, 事后分析表明, 无论是否合用 ARNI, 达格列净的获益都

是一致的, 提示 ARNI 联合 SGLT2i 治疗具有可行性<sup>[4]</sup>。继 DAPA-HF 研究后, EMPEROR-Reduced 研究在左室 EF 更低、NT-ProBNP 水平更高的 HFrEF 患者中再次验证了 SGLT2i 的疗效<sup>[5]</sup>。该研究纳入 3 730 例患者, 在标准治疗基础上给予恩格列净或安慰剂, 中位治疗时间 16 个月, 除显著降低心血管死亡与因心衰住院复合终点事件风险 25% 外, 恩格列净还表现出明显的肾脏保护作用<sup>[5]</sup>。近期发表的 SOLOIST-WHF 研究纳入了近期因心衰恶化住院的 2 型糖尿病患者, 随机接受索格列净和安慰剂治疗<sup>[6]</sup>。由于申办方资金不足, 该研究提前中止, 最终实际纳入 1 222 例患者, 中位数治疗时间 9 个月<sup>[6]</sup>。结果显示索格列净组心血管死亡和心衰住院或急诊的复合终点事件风险较安慰剂组降低 33%<sup>[6]</sup>。如果说 DAPA-HF 研究把 SGLT2i 的适应证从 2 型糖尿病扩展到了 HFrEF, 那么 EMPEROR-Reduced 和 SOLOIST-WHF 研究就把 SGLT2i 的益处推广到了更严重的 HFrEF 患者。

## 3 SGLT2i 治疗射血分数保留的心衰

在 HFrEF 领域取得成功之后, SGLT2i 治疗射血分数保留的心衰 (heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF) 的研究也相继开展。HFpEF 的发病机制复杂, 患者异质性大, 其治疗一直是临床难题。得益于 PARAGON-HF 研究的结果, 2021 年 2 月, FDA 批准 HFpEF 为 ARNI 代表药物沙库巴曲缬沙坦的首个适应证; 除此之外还没有其他能明确降低发病率和死亡率的药物<sup>[7]</sup>。当 SGLT2i 展现出对 HFrEF 的良好疗效后, 人们对其在 HFpEF 的治疗上有了更多期待。SGLT2i 治疗 HFpEF 的临床试验根据随访时间和终点事件的不同大致可分为两类: 一类是随访时间  $< 6$  个月, 主要通过 6 min 步行距离和堪萨斯城心肌病调查问卷 (the Kansas city cardiomyopathy questionnaire, KCCQ) 评价患者症状的改善, 如 DETERMINE-Preserved、PRESERVED-HF、EMPERIAL-Preserved 等研究; 另一类是随访时间  $> 3$  年, 主要通过心源性死亡和心衰再住院率等临床硬终点评价 SGLT2i 的疗效及远期预后, 如 DELIVER、EMPEROR-Preserved 研究<sup>[8]</sup>。目前上述大部分研究都还在进行中, 已经完成的 EMPERIAL-Preserved 研究表明, 经过 12 周的治疗

后, 与安慰剂组相比, 恩格列净组 6 min 步行距离和 KCCQ 评分均有改善, 但差异无统计学意义, 可能是治疗时间过短或样本量不足所致<sup>[9]</sup>。SOLOIST-WHF 研究中纳入了 256 例 EF $\geq$ 50% 的心衰患者, 结果显示索格列净与安慰剂相比, 患者主要终点事件风险降低 52%, 提示 SGLT2i 在糖尿病合并 HFpEF 治疗中的价值<sup>[9]</sup>。值得注意的是, PARAGON-HF 研究虽然没能证实 ARNI 在改善 HFpEF 临床结局方面的作用, 但是其亚组分析结果显示, EF 低于中位数(57%)的患者获益程度显著高于 EF 较高的患者<sup>[7]</sup>。由于 DELIVER 和 EMPEROR-Preserved 研究纳入的 EF 阈值为 $>40\%$ , 低于 PARAGON-HF 研究( $\geq 45\%$ ), 而 EF 在 40%~45% 的患者可能获益更大, 因此有理由期待这两项研究能够得到阳性结果。未来数年内, 随着 SGLT2i 治疗 HFpEF 的大样本随机对照研究结果的陆续公布, 其在心衰治疗中的疗效将会有更明确的答案。

#### 4 结语

2017 年全球心衰年龄标化患病率为 0.83%, 较 1990 年下降 7.2%, 但心衰患者绝对数量却增加近一倍, 其中增长量的 29.9% 来自中国<sup>[10]</sup>。中国高血压调查结果显示, 2015 年我国 $\geq 35$  岁居民中, 加权后心衰患病率为 1.3%, 较 2000 年增加 44.0%<sup>[11]</sup>。这些数据均表明目前我国心衰患病率呈持续上升趋势, 疾病负担持续加重, 因此需要更多 ARNI、SGLT2i 这样的“明星”药物来改善心衰患者的生活质量和长期预后。中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018<sup>[12]</sup> 已将 ARNI 作为治疗 HFrEF 的 I 类推荐。2021 年 2 月, 达格列净治疗心衰的适应证在中国获批, 此前恩格列净治疗心衰的新适应证申请也已提交。随着 SGLT2i 在心衰领域的临床数据日益积累, 笔者相信其在指南中也将获得相应的地位。期待 SGLT2i 给大家带来更多的惊喜!

#### 参 考 文 献 :

[1] 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.

- [2] 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.
- [3] 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.
- [4] 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.
- [5] 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.
- [6] BHATT D L, SZAREK M, STEG P G, et al. SOLOIST-WHF trial investigators. Sotagliflozin in patients with diabetes and recent worsening heart failure[J]. N Engl J Med, 2021, 384(2): 117-128.
- [7] SOLOMON S D, MCMURRAY J J V, ANAND I S, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction[J]. N Engl J Med, 2019, 381(17): 1609-1620.
- [8] PACKER M, BUTLER J, FILIPPATOS G, et al. Design of a prospective patient-level pooled analysis of two parallel trials of empagliflozin in patients with established heart failure[J]. Eur J Heart Fail, 2020, 22(12): 2393-2398.
- [9] ABRAHAM W T, LINDENFELD J, PONIKOWSKI P, et al. Effect of empagliflozin on exercise ability and symptoms in heart failure patients with reduced and preserved ejection fraction, with and without type 2 diabetes[J]. Eur Heart J, 2021, 42(6): 700-710.
- [10] BRAGAZZI N L, ZHONG W, SHU J, et al. Burden of heart failure and underlying causes in 195 countries and territories from 1990 to 2017[J]. Eur J Prev Cardiol, 2021, DOI: 10.1093/eurjpc/zwaa147.
- [11] HAO G, WANG X, CHEN Z, et al. Prevalence of heart failure and left ventricular dysfunction in China: the China Hypertension Survey, 2012-2015[J]. Eur J Heart Fail, 2019, 21(11): 1329-1337.
- [12] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组, 中国医师协会心力衰竭专业委员会, 中华心血管病杂志编辑委员会, 等. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018[J]. 中华心血管病杂志, 2018, 46(10): 760-789.

(童颖丹 编辑)

本文引用格式: 李毅, 曹杨. 钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂: 心力衰竭治疗领域的“跨界明星” [J]. 中国现代医学杂志, 2021, 31(10): 1-3.

Cite this article as: LI Y, CAO Y. SGLT2i: the 'crossover star' for the treatment of heart failure[J]. China Journal of Modern Medicine, 2021, 31(10): 1-3.