



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2025.12.026

http://www.lcnkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2025.12.026

· 继续教育园地 ·

钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂治疗射血分数保留性心力衰竭的研究进展

李春辉 贾冬 臧鸿斌

[摘要] 心力衰竭(HF)是一种临床综合征,其特征是心脏无法有效地泵出足够的血液以满足身体的需求。HF 可以分为几种类型,其中射血分数保留性心脏衰竭是最常见的一种,其发病率逐年增加,且预后较差,故早期诊断和干预尤为重要,近年来发现钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂(SGLT-2i)在治疗 HFpEF 中取得一定效果,本文将对 SGLT-2i 治疗 HFpEF 的研究进展进行综合性论述。

[关键词] 射血分数; 心力衰竭; 钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂; 临床治疗

[中图分类号] R546.1 **[文献标识码]** A

心力衰竭(HF)可使心脏收缩和(或)充盈功能障碍,在静息或运动时使心排量下降或心腔内压力增高。分为射血分数降低性 HF[HF_rEF,左室射血分数(LVEF) < 40%]、射血分数中间范围 HF(HF_{mr}EF, LVEF 介于 40% ~ 50% 之间)及射血分数保留性 HF(HF_pEF, LVEF ≥ 50%),通常具有 HF 症状体征,存在着舒张功能受损表现。

一、HFpEF 的流行病学、病理机制与临床管理

1. HFpEF 的流行病学: 调查结果显示,全球有超过 6 430 万例 HF 患者,我国 35 ~ 74 岁 HF 患病率为 0.9%,年发病率 0.5% ~ 1.0%,4 年死亡率达 50%;其中 HFpEF 患病例数约为患病总数 1/2,女性群体居多,5 年死亡率近 70%,且近年来发病率呈增加态势^[1]。

2. HFpEF 的危险因素和发病机制: HFpEF 危险因素有年龄,糖尿病,高血脂,高血压,肥胖及房颤等^[2],其主要表现是心脏舒张功能受损,心室重塑,机制大致分为两类,一是能量供应不足时,心肌内及心肌膜上的钙泵功能受阻,致主动舒张功能障碍;二是心肌细胞能量利用障碍致心肌细胞坏死,且由于炎症,心肌发生纤维化,致心室顺应性下降,充盈压增高,充盈障碍。

3. HFpEF 的临床诊断与治疗: HFpEF 诊断标准如下: (1) 具有 HF 临床表现: 患者出现呼吸困难,体力活动受限,体液潴留等症状,与 HF_rEF 相似。此外,近 35% 患者没有显著症状,只在运动中出现“病因不明”的呼吸困难^[3]。(2) LVEF 保留: HFpEF 的特征是 LVEF 保留 ≥ 50%,说明心脏的泵血功能在正常范围内。(3) 利钠肽升高: 临床常用 B 型利钠肽(BNP)及 N 末端 BNP(NT-proBNP),二者在 HF 患者中均会升高,如未经治疗者

利钠肽水平正常则基本排除 HF 诊断。(4) 辅助检查: 心脏超声为最主要检查方式, E 峰下降, A 峰增高, E/A 比值降低;或是 E/e > 15,亦提示舒张功能不全^[4]。(5) 充血性标志物: 静息时肺毛细血管楔压(PCWP) ≥ 15 mmHg 或者运动状态下 PCWP ≥ 25 mmHg 被视为 HFpEF 的诊断依据之一。

对于 HFpEF 治疗,主要有以下方式: (1) 药物治疗: ① 利尿剂: 降低肺静脉压,改善肺淤血。② β-受体阻滞剂: 改善舒张功能,但其治疗目前仍存争议。③ 血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)/血管紧张素 II 受体阻滞剂(ARB): 改善心肌及小血管重构,但不良反应较多。④ 醛固酮受体抑制剂(MRA): 抑制心血管重塑,改善预后,但必须注意血钾监测,应用范围有限。⑤ 血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂(ARNI): 如沙库巴曲缬沙坦,推荐用于 HF_rEF 的患者,但用于治疗 HFpEF 的效果并不确切,并未显著降低 HFpEF 患者的住院率与心血管死亡率。(2) 外科治疗: 心包切开术: 研究显示心包切开术能缓解左心室在容量负荷期间充盈压病理性升高,改善症状,但因血流动力学变化是急性的,长期效应并不确切^[5]。总的来说,目前暂无治愈手段。

二、钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂(SGLT-2i)的作用机制

SGLT-2 是钠-葡萄糖共转运跨膜蛋白,具 14 个跨膜结构域^[6],主要存在于肾近曲小管的顶端膜上,通过钠泵促进 90% 以上葡萄糖重吸收。SGLT-2i(如卡格列净,恩格列净,达格列净等)的作用机制如下: (1) 抑制肾脏近曲小管对葡萄糖重吸收,增加尿糖排泄,降低血糖与糖化血红蛋白(HbA1c)水平^[7],降低因高血糖致 HF 风险; (2) 渗透性利尿及利钠作用,减轻体液潴留,减轻心脏前负荷,降低患者静息和运动时肺毛细血管楔压(PCWP)^[8],同时,降低血压,减轻心脏后负荷; (3) 代谢方面,能够改善胰岛素抵抗,提高心脏对胰岛素敏感性,有助于心脏细胞更有效利用葡萄糖,增强能量生成;促进脂肪酸氧化,减少脂肪储存,包括减少心外膜脂肪组织(EAT)^[9],降低脂肪负

基金项目: 沈阳市公共卫生研发科技专项(22-321-33-16)

作者单位: 110000 沈阳,中国医科大学附属盛京医院第一心血管内科(李春辉、臧鸿斌),第一急诊科(贾冬)

通讯作者: 臧鸿斌, E-mail: zangcardio@163.com

担; (4) 抗炎作用, 降低循环中细胞因子水平和减少氧化应激来改善相关炎症通路^[10], 降低尿酸和胰岛素水平来抵抗低度炎症(LGI)^[11], 能够抗心肌纤维化和抗动脉粥样硬化^[12], 另一重要机制是激活 AMP-激活蛋白激酶(AMPK) 发挥抗炎作用^[13]。(5) 免疫方面, 可以调节免疫细胞极化状态, 促使巨噬细胞从促炎型 M1 向抗炎型 M2 转化, 控制心血管炎症状态; 调节免疫信号通路, 通过调控巨噬细胞 Toll 样受体(TLR)4 和核因子(NF)-κB 信号通路影响炎症反应, 减少炎症发生^[14]。(6) 促进心室结构重建, 显著改善左心室的体积与质量, 改善左心室收缩功能^[15]。(7) 降低黏附分子表达。(8) 心脏保护作用, 其直接肾脏保护作用可能为心脏保护性^[16]。见图 1。

三、SGLT-2i 在 HFpEF 患者中的主要应用

1. 疗效: 2019 年 CANVAS 计划组成的试验, 对年龄 ≥30 岁并伴有症状性冠心病史或年龄 ≥50 岁伴有 2 种及以上心血管疾病危险因素 的 10 142 例 2 型糖尿病(T2DM) 患者随机分配, 接受卡格列净或安慰剂治疗, 结果显示, 卡格列净减少致命及 HF 住院事件($HR = 0.70, 95\% CI 0.55 \sim 0.89$), 降低 T2DM 和具有高心血管疾病风险患者发生 HF 的总体风险, 试验结果几乎不受 LVEF 影响, HFrEF 与 HFpEF 患者均可受益^[17]。2020 年发表的 VERTIS CV 试验, 随机分配患有 T2DM 和动脉粥样硬化心血管疾病(CVD) 的患者每日 1 次埃格列净或安慰剂, 结果显示埃格列净降低了 T2DM 患者首次和总因 HF 住院(HHF) 事件及 HHF 或 CVD 总死亡风险, 与 LVEF 关系不大^[18]。2021 年发表的 EMPEROR-Preserved 试验是第一个研究 SGLT-2i 对 HFpEF 的作用, 将 5 988 例 NYHA II ~ IV 级且射血分数保留患者随机分组, 分别给予恩格列净或安慰剂。结果显示不论是否患有 T2DM, 恩格列净均降低了 HFpEF 病人因心血管疾病死亡或 HHF 风险^[19] ($HR = 0.73, 95\% CI 0.61 \sim 0.88; P < 0.001$)。2022 年发表的 DELIVER 试验依旧是在 HFpEF 患者中进行, 将 6 263 例 LVEF >40% 的患者随机分组, 给予达格列净或安慰剂, 在使用达格列净后的 14 天内即观察到心血管死亡或 HF 恶化事件显著减少^[20]。试验最终显示达格列净降低了 HFpEF 患者 HF 恶化风险($HR = 0.79, 95\% CI 0.69 \sim 0.91$) 或因心血管疾病死亡风险^[21] ($HR = 0.88, 95\% CI 0.74 \sim 1.05$)。同年发表的一项关于 5 个随机对照试验的 Meta 分析中显示在范围更广情况下, SGLT-2i 降低了 HF 患者的住院及死亡风险^[22]。2024 年发表的 EMPULSE 试验, 对 530 例因急性新发 HF 或 HF 失代偿住

院患者随机给予恩格列净或安慰剂治疗, 再一次证实了不论 LVEF 值的高低, SGLT-2i 均可降低 HF 患者的恶化与死亡风险^[23], 证实恩格列净 90 天的临床获益(全因死亡、HFE 和堪萨斯城心肌病问卷总症状评分) 优于在 LVEF 分类中一致的安慰剂组 [$\leq 40\%$: 胜率 1.35 (95% CI 1.04 ~ 1.75); 41 ~ 49%: 胜率 1.25 (95% CI 0.66 ~ 2.37) 及 $\geq 50\%$: 胜率 1.40 (95% CI 0.87 ~ 2.23), $P = 0.96$]。上述研究表明 SGLT-2i 可降低 HFpEF 患者恶化风险, 住院率及死亡率。也有一些研究证明 SGLT-2i 可有效改善患者 HF 症状, 改善运动功能, 提高患者生活质量。堪萨斯城心肌病调查问卷(KCCQ) 可评估 HF 患者活动耐量和生活质量, 6 分钟步行试验(6MWT) 可评估 HF 患者恢复情况, 有试验证实在使用达格列净治疗 12 周后, KCCQ 总体症状评分(KCCQ-TS) 及 6MWT 的步行距离得到了改善^[24]。但在临床试验 DETERMINE 中, 其结果证实达格列净可改善 KCCQ-TS, 但对 6MWT 无明显影响^[25]。Butler 等^[26] 研究发现使用恩格列净, KCCQ 临床总结评分(KCCQ-CSS) 得到改善, 起效早, 作用时间长至少达一年时间。CHIEF-HF 试验证实使用 12 周后, 卡格列净组的 KCCQ-TS 比安慰剂组高出 4.3 分^[27], 且 Mohebi 等^[28] 研究发现应用卡格列净第 1 周内, KCCQ-TSS 就出现最大改善。Yang 等^[29] 的研究亦证实应用达格列净后患者可获得更好的 KCCQ 评分。SGLT-2i 起效快, 可提高运动能力, 改善虚弱状态^[30]。临床获益几乎不受性别、收缩压及 BMI 影响^[31], 在 LVEF 全部数值范围中, 均改善了患者的临床症状, 适用人群广。

2. 不良反应: SGLT-2i 也有一定不良反应, 最常见的是会引发泌尿生殖道感染^[32], 如真菌性阴道炎, 龟头包皮炎及膀胱炎; 以及出现一些严重但罕见的不良反应, 如糖尿病酮症酸中毒(DKA) 和正常血糖性 DKA; 膀胱癌, 急性肾损伤(AKI), Fournier 坏疽(会阴坏死性筋膜炎)^[33]; 同时也会增加骨折及下肢截肢的风险。

3. 临床现存问题: 对于 SGLT-2i, 临床仍有一些问题需要研究, 如(1) 患者的异质性: HFpEF 患者之间差异明显, 未来应探索 SGLT-2i 在不同人群中反应差异, 进行不同 SGLT-2i 之间效果比较, 更好地为患者提供个性化治疗。(2) 长期应用的安全性及耐受性: 虽短期研究显示 SGLT-2i 在 HFpEF 患者中安全性良好, 但长期使用中安全性和耐受性仍需进一步评估。(3) 停药时间及方式: 有研究显示, 停用 SGLT-2i 后, 其治疗效果消失迅速^[34], 故需探寻最佳停药时间及恰当停药方式, 使其发挥持久而稳定的效果。

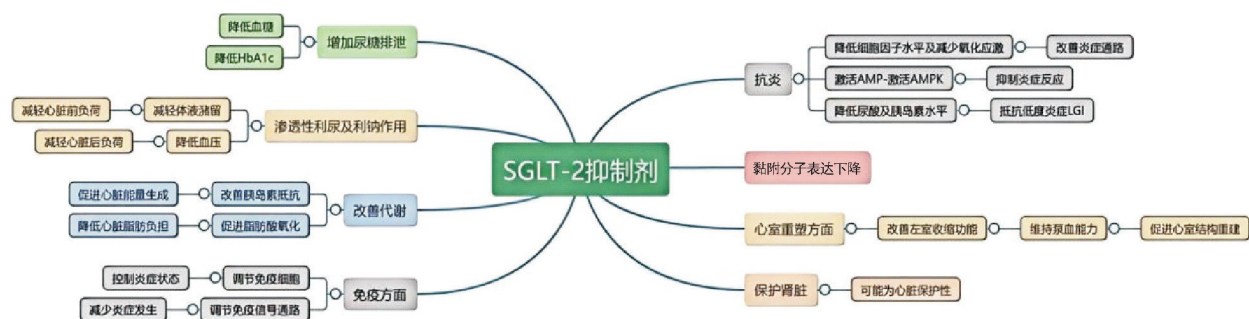


图 1 SGLT-2i 的作用机制

四、小结

综上所述, SGLT-2i 在 HFpEF 治疗中可有效降低患者恶化风险, 改善临床症状, 提高生活质量, 临床获益显著。在 2023 版 HFpEF 诊断与治疗中国专家共识中, 已将 SGLT-2i 列入 1A 类药物^[35], 为患者提供了新的治疗选择。未来需进一步研究 SGLT-2i 现有临床问题并进行经济效益分析, 为患者提供更优治疗服务。

参 考 文 献

- [1] 霍礼超, 李梦丽, 乔成栋. β 受体阻滞剂治疗射血分数保留性心衰的研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(7): 888-893.
- [2] 朱炳臣, 林雪. 肥胖与心力衰竭[J]. 临床内科杂志, 2025, 42(1): 9-12.
- [3] Redfield MM, Borlaug BA. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Review[J]. JAMA, 2023, 329(10): 827-838.
- [4] Wang N, Rueter P, Ng M, et al. Echocardiographic predictors of cardiovascular outcome in heart failure with preserved ejection fraction[J]. Eur J Heart Fail, 2024, 26(8): 1778-1787.
- [5] Borlaug BA, Schaff HV, Asirvatham SJ, et al. Surgical pericardiectomy to treat heart failure with preserved ejection fraction: a first clinical study[J]. Eur Heart J, 2023, 44(44): 4719-4721.
- [6] Kramer CK, Zinman B. Sodium-Glucose Cotransporter-2 (SGLT-2) Inhibitors and the Treatment of Type 2 Diabetes[J]. Annu Rev Med, 2019, 70: 323-334.
- [7] Del Vecchio L, Beretta A, Jovane C, et al. A Role for SGLT-2 Inhibitors in Treating Non-diabetic Chronic Kidney Disease[J]. Drugs, 2021, 81(13): 1491-1511.
- [8] Borlaug BA, Reddy YNV, Braun A, et al. Cardiac and Metabolic Effects of Dapagliflozin in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: The CAMEO-DAPA Trial[J]. Circulation, 2023, 148(10): 834-844.
- [9] Iacobellis G, Gra-Menendez S. Effects of Dapagliflozin on Epicardial Fat Thickness in Patients with Type 2 Diabetes and Obesity[J]. Obesity (Silver Spring), 2020, 28(6): 1068-1074.
- [10] Panico C, Bonora B, Camera A, et al. Pathophysiological basis of the cardiometabolic benefits of SGLT-2 inhibitors: a narrative review[J]. Cardiovasc Diabetol, 2023, 22(1): 164.
- [11] La Grotta R, de Candia P, Olivieri F, et al. Anti-inflammatory effect of SGLT-2 inhibitors via uric acid and insulin[J]. Cell Mol Life Sci, 2022, 79(5): 273.
- [12] Scisciola L, Cataldo V, Taktaz F, et al. Anti-inflammatory role of SGLT2 inhibitors as part of their anti-atherosclerotic activity: Data from basic science and clinical trials[J]. Front Cardiovasc Med, 2022, 9: 1008922.
- [13] Madonna R, Moscato S, Cufaro MC, et al. Empagliflozin inhibits excessive autophagy through the AMPK/GSK3 β signalling pathway in diabetic cardiomyopathy[J]. Cardiovasc Res, 2023, 119(5): 1175-1189.
- [14] Kounatidis D, Vallianou N, Evangelopoulos A, et al. SGLT-2 Inhibitors and the Inflammasome: What's Next in the 21st Century? [J]. Nutrients, 2023, 15(10): 2294.
- [15] Carluccio E, Biagioli P, Reboldi G, et al. Left ventricular remodeling response to SGLT2 inhibitors in heart failure: an updated meta-analysis of randomized controlled studies[J]. Cardiovasc Diabetol, 2023, 22(1): 235.
- [16] McGuire DK, Shih WJ, Cosentino F, et al. Association of SGLT2 Inhibitors With Cardiovascular and Kidney Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: A Meta-analysis[J]. JAMA Cardiol, 2021, 6(2): 148-158.
- [17] Figtree GA, Rådholm K, Barrett TD, et al. Effects of Canagliflozin on Heart Failure Outcomes Associated with Preserved and Reduced Ejection Fraction in Type 2 Diabetes Mellitus[J]. Circulation, 2019, 139(22): 2591-2593.
- [18] Cosentino F, Cannon CP, Cherney DZI, et al. Efficacy of Ertugliflozin on Heart Failure-Related Events in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus

and Established Atherosclerotic Cardiovascular Disease: Results of the VERTIS CV Trial[J]. Circulation, 2020, 142(23): 2205-2215.

- [19] Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction[J]. N Engl J Med, 2021, 385(16): 1451-1461.
- [20] Vaduganathan M, Claggett BL, Jhund P, et al. Time to Clinical Benefit of Dapagliflozin in Patients with Heart Failure With Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction: A Prespecified Secondary Analysis of the DELIVER Randomized Clinical Trial[J]. JAMA Cardiol, 2022, 7(12): 1259-1263.
- [21] Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, et al. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction[J]. N Engl J Med, 2022, 387(12): 1089-1098.
- [22] Vaduganathan M, Docherty KF, Claggett BL, et al. SGLT-2 inhibitors in patients with heart failure: a comprehensive meta-analysis of five randomised controlled trials[J]. Lancet, 2022, 400(10354): 757-767.
- [23] Tromp J, Kosiborod MN, Angermann CE, et al. Treatment effects of empagliflozin in hospitalized heart failure patients across the range of left ventricular ejection fraction- Results from the EMPULSE trial[J]. Eur J Heart Fail, 2024, 26(4): 963-970.
- [24] Nassif ME, Windsor SL, Borlaug BA, et al. The SGLT2 inhibitor dapagliflozin in heart failure with preserved ejection fraction: a multicenter randomized trial[J]. Nat Med, 2021, 27(11): 1954-1960.
- [25] McMurray JJV, Docherty KF, de Boer RA, et al. Effect of Dapagliflozin Versus Placebo on Symptoms and 6-Minute Walk Distance in Patients With Heart Failure: The DETERMINE Randomized Clinical Trials[J]. Circulation, 2024, 149(11): 825-838.
- [26] Butler J, Filippatos G, Jamal Siddiqi T, et al. Empagliflozin, Health Status, and Quality of Life in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: The EMPEROR-Preserved Trial[J]. Circulation, 2022, 145(3): 184-193.
- [27] Spertus JA, Birmingham MC, Nassif M, et al. The SGLT2 inhibitor canagliflozin in heart failure: the CHIEF-HF remote, patient-centered randomized trial[J]. Nat Med, 2022, 28(4): 809-813.
- [28] Mohebi R, Jones PG, Spertus JA, et al. Early Longitudinal Change in Heart Failure Health Status Following Initiation of Canagliflozin[J]. JACC Heart Fail, 2024, 12(4): 711-718.
- [29] Yang M, Kondo T, Talebi A, et al. Dapagliflozin and quality of life measured using the EuroQol 5-dimension questionnaire in patients with heart failure with reduced and mildly reduced/preserved ejection fraction[J]. Eur J Heart Fail, 2024, 26(7): 1524-1538.
- [30] Butt JH, Jhund PS, Belohlávek J, et al. Efficacy and Safety of Dapagliflozin According to Frailty in Patients With Heart Failure: A Prespecified Analysis of the DELIVER Trial[J]. Circulation, 2022, 146(16): 1210-1224.
- [31] Böhm M, Anker S, Mahfoud F, et al. Empagliflozin, irrespective of blood pressure, improves outcomes in heart failure with preserved ejection fraction: the EMPEROR-Preserved trial[J]. Eur Heart J, 2023, 44(5): 396-407.
- [32] Yang T, Zhou Y, Cui Y. Urinary tract infections and genital mycotic infections associated with SGLT2 inhibitors: an analysis of the FDA Adverse Event Reporting System[J]. Expert Opin Drug Saf, 2024, 23(8): 1035-1040.
- [33] Hu Y, Bai Z, Liu R, et al. Fournier Gangrene Associated with Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors: A Pharmacovigilance Study with Data from the U. S. FDA Adverse Event Reporting System[J]. J Diabetes Res, 2020, 2020: 3695101.
- [34] Packer M, Butler J, Zeller C, et al. Blinded Withdrawal of Long-Term Randomized Treatment With Empagliflozin or Placebo in Patients With Heart Failure[J]. Circulation, 2023, 148(13): 1011-1022.
- [35] 射血分数保留的心衰诊断与治疗中国专家共识制定工作组. 射血分数保留的心衰诊断与治疗中国专家共识 2023[J]. 中国循环杂志, 2023, 38(4): 375-393.

(收稿日期: 2024-11-25)

(本文编辑: 李昊阳)