

# 钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂在治疗系统性淀粉样变性所致心力衰竭患者中的作用

徐梦可

(首都医科大学 100069)

**【摘要】** 系统性淀粉样变性是一种以心脏为主要靶器官的疾病，其特征是异常蛋白质在心脏组织中的沉积，导致心脏结构和功能的改变，最终可能发展为心衰。钠-葡萄糖共转运蛋白 2 (SGLT-2) 抑制剂作为一类新型降糖药物，在治疗糖尿病的同时，显示出对心力衰竭患者的潜在治疗作用。本文综述了 SGLT-2 抑制剂在系统性淀粉样变性所致心力衰竭治疗中的应用及其作用机制，旨在为临床治疗提供新的思路。

**【关键词】** 心力衰竭；SGLT-2；系统性淀粉样变性

Role of sodium-glucose-symporter 2 inhibitors in treating patients with systemic amyloidosis-induced heart failure

Xu Mengke

(Capital Medical University 100069)

[Abstract] Systemic amyloidosis is a disease with the heart as the main target organ, which is characterized by the deposition of abnormal proteins in the heart tissue, leading to changes in the heart structure and function, and may eventually develop into heart failure. As a new class of sodium-glucose symporter 2 (SGLT-2) inhibitors, glucose-lowering drugs, shows potential therapeutic effects in patients with heart failure while treating diabetes. This review summarizes the application of SGLT-2 inhibitors in the treatment of heart failure caused by systemic amyloidosis, aiming to provide new ideas for clinical treatment.

[Key words] heart failure; SGLT-2; systemic amyloidosis

## 一、引言

淀粉样变性为一组异质性疾病，发病机制为蛋白异常折叠形成含有  $\beta$  折叠片的纤维样结构，其在细胞外组织中沉积，造成不同程度的脏器功能损害。众多淀粉样变亚型中，轻链型最为常见。系统性淀粉样变性是一种以异常蛋白质沉积为特征的疾病，其影响范围广泛，可累及心脏、肾脏、神经系统等多个重要器官。心脏作为最常见的受累器官之一，其淀粉样蛋白的沉积会导致心脏结构和功能的改变，包括心室壁的增厚、心脏瓣膜的损害以及心脏电生理的紊乱，最终可能发展为心力衰竭<sup>[1]</sup>。心力衰竭是一种临床综合征，其特点是心脏泵血功能不足，不能满足机体的需要，导致活动耐力下降、呼吸困难、水肿等一系列症状和体征。

传统的心力衰竭治疗手段主要集中于改善症状、控制并发症以及提高生活质量，包括利尿剂、血管紧张素转换酶抑制剂 (ACEI)、 $\beta$  受体阻滞剂等药物的应用。近年来，SGLT-2 抑制剂作为一类新型降糖药物，在治疗 2 型糖尿病的同时，显示出对心力衰竭患者的治疗作用。SGLT-2 抑制剂通过抑制肾脏中的 SGLT-2 蛋白，减少葡萄糖的重吸收并增加尿糖排泄，从而降低血糖水平。

本文旨在综述 SGLT-2 抑制剂在系统性淀粉样变性所致心力衰竭治疗中的应用及其作用机制，探讨其在临床治疗中的潜在价值和未来研究方向。

## 二、SGLT-2 抑制剂的概述

SGLT-2 抑制剂是一类新型口服降糖药物，其通过选择性抑制肾脏中的钠-葡萄糖共转运蛋白 2 (SGLT-2) 发挥作用。SGLT-2 是一种位于肾脏近端小管的转运蛋白，负责将滤出的葡萄糖从尿液中重吸收回血液。SGLT-2 抑制剂的作用是减少这种重吸收过程，从而增加尿糖排泄，达到降低血糖水平的目的<sup>[2]</sup>。

这类药物的研发基于对葡萄糖在肾脏重吸收机制的深入了解。在正常的生理状态下，SGLT-2 是维持血糖平衡的关键因素，但在 2 型糖尿病患者中，其过度活跃可能导致血糖控制不佳。因此，SGLT-2 抑制剂提供了一种新的血糖控制策略，尤其适用于那些需要进一步血糖控制的 2 型糖尿病患者。

除了其降糖效果，SGLT-2 抑制剂还显示出对心血管系统的保护作用。研究表明，SGLT-2 抑制剂能够降低心血管死亡风险、减少心力衰竭住院次数，并改善心脏功能<sup>[3][6]</sup>。这些作用可能与其对血流动力学的影响有关，例如通过渗透性利尿作用降低心脏前负荷，以及通过降低血压减轻心脏后负荷。此外，SGLT-2 抑制剂还可能通过改善心肌能量代谢、抑制心肌纤维化和炎症反应等机制，对心脏功能产生积极影响。

### 三、SGLT-2 抑制剂在心力衰竭治疗中的应用

#### 3.1 心功能改善

SGLT-2 抑制剂通过利尿作用减轻心脏前负荷,降低血压,减轻心脏后负荷,从而改善心功能。此外,SGLT-2 抑制剂还能够通过改善心肌能量代谢,促进心肌细胞对葡萄糖的利用,提高心肌效率。

SGLT-2 抑制剂在心力衰竭治疗中的应用已经得到了广泛的研究和认可。根据最新的研究和临床试验,SGLT-2 抑制剂通过多种机制发挥心功能改善的作用。首先,SGLT-2 抑制剂通过其利尿作用减轻心脏的前负荷,同时降低血压,减轻心脏的后负荷,这对于改善心功能至关重要。这种作用有助于减轻心脏的工作负担,从而改善心脏的泵血效率。其次,SGLT-2 抑制剂能够改善心肌的能量代谢。它们促进心肌细胞对葡萄糖的利用,提高心肌的能量效率,这在心力衰竭患者中尤为重要,因为这些患者的心肌细胞往往因能量代谢障碍而受到影响。除此之外,SGLT-2 抑制剂还具有其他心血管保护作用。例如,它们可以改善肾功能、抑制心肌细胞 SGLT-1、抑制心外膜脂肪组织中 SGLT-2 的表达,这些作用可能间接发挥心血管保护作用,从而改善心力衰竭症状,并促进心肾相互作用的良性循环。在临床研究中,SGLT-2 抑制剂已被证实能够显著降低心力衰竭患者的心血管死亡和因心衰住院的复合终点发生率,无论患者是否伴有糖尿病。这些研究结果促使 SGLT-2 抑制剂在心衰治疗中的地位显著提升,并被推荐作为心衰治疗的新选择。

#### 3.2 心血管事件风险降低

多项临床试验表明,SGLT-2 抑制剂能够降低心力衰竭患者的心血管死亡和住院风险不同于一些传统降糖药物的心衰加重或“中立”等药效学表现,SGLT-2 抑制剂可使患者心衰住院风险降低 30%~35%。其机制可能与改善心肌重塑、抑制心肌纤维化、降低交感神经系统活性等有关。SGLT-2 抑制剂通过促进酮体的生成,优化心肌的能量代谢。在心力衰竭患者中,心脏往往因为脂肪酸氧化失调和葡萄糖摄取或氧化受损而导致功能障碍。SGLT-2 抑制剂通过增加酮体代谢,部分替代脂肪酸和葡萄糖代谢,更高效地合成 ATP,从而提高心肌效率。心力衰竭时,心肌细胞内的钠氢交换蛋白 1 (NHE-1) 活性上升,导致细胞内钠浓度增加,进而激活钠钙交换体,引起细胞内钙超载。SGLT-2 抑制剂能抑制心肌细胞中的钠氢交换蛋白 1 活性,减少细胞内钠和钙水平,改善心律失常的发生。SGLT-2 抑制剂通过抑制心肌细胞中的 SGLT-1,减少钠内流,降低细胞内钠浓度,从而改善心室重构。此外,SGLT-2 抑制剂也能通过抑制心外膜脂肪组织中的 SGLT-2 表达,降低促炎脂肪因子的分泌,改善心脏代谢重构。EMPA-REG OUTCOME 试验显示,恩格列净能够显著降低心衰患者的心血管死亡风险和心衰住院率。同时,SGLT-2 抑制剂还能够改善心脏的舒张功能,降低心衰患者的肺动脉楔压和肺血管阻力。另外,SGLT-2

抑制剂可能直接参与调控心脏成纤维细胞的表型和功能,从而降低心血管疾病的发病率。多项临床试验,如 EMPA-REG OUTCOME 试验和 DAPA-HF 试验,已经证实了 SGLT-2 抑制剂在降低心力衰竭患者的心血管死亡和心衰住院风险方面的显著效果。SGLT-2 抑制剂不仅用于 2 型糖尿病患者,还被批准用于独立于糖尿病状态的心力衰竭治疗。对于有症状的慢性心力衰竭患者,无论是否伴有 2 型糖尿病,建议使用 SGLT-2 抑制剂来减少心衰住院率和心血管死亡率。事实上,对于一些其他类型的降糖药,往往需要花费数年时间才可凸显出该类临床获益。这也提示,在心血管获益方面,SGLT-2 抑制剂作用机理不同于其他降糖药物。

#### 3.3 肾脏保护作用

SGLT-2 抑制剂在心力衰竭治疗中的应用中,其肾脏保护作用尤其值得关注。这些药物通过减少肾脏对葡萄糖的重吸收,降低肾小球滤过压力,从而减轻肾脏的工作负担,并可能减缓肾脏病变的进展。研究显示,在尿糖浓度增高的基础上,SGLT-2 抑制剂可促进钠离子向远曲小管的输送,进而增加尿钠排出、减少体内水钠潴留、降低体内血容量,产生渗透性利尿效果,但利尿程度及组成仍有待确定;此外,在袢利尿剂合用的情况下,渗透性利尿可改善心衰患者结局,但机制尚不清楚。在高血糖的情况下,SGLT-2 抑制剂治疗中产生的糖尿是由过滤后和吸收的葡萄糖增加了两倍至三倍而引起。因此,与 SGLT-2 抑制剂相关的糖尿和渗透性利尿取决于血糖浓度。

#### 3.4 对于射血分数保留型心衰的影响

射血分数保留型心衰 (HFpEF) 是心衰的一种亚型,其特点是左心室射血分数 (LVEF) 正常或接近正常,但患者仍有心衰症状。SGLT-2 抑制剂通过促进酮体的生成,优化心肌的能量代谢。在射血分数保留型心衰中,心脏常因脂肪酸氧化失调和葡萄糖摄取或氧化受损而导致功能障碍。SGLT-2 抑制剂通过增加酮体代谢,部分替代脂肪酸和葡萄糖代谢,更高效地合成 ATP,从而提高心肌效率。射血分数保留型心衰的病理生理机制包括心肌僵硬增加、舒张功能障碍、心脏负荷增加等,其中心肌钙离子的调控作用在心衰的发展中起着关键作用。射血分数保留型心衰患者心肌钠氢交换蛋白 1 (NHE-1) 活性升高,导致细胞内钠浓度增加,激活钠钙交换体,引起细胞内钙超载。SGLT-2 抑制剂能抑制心肌细胞中的心肌钠氢交换蛋白 1 活性,减少细胞内钠和钙水平,改善心律失常的发生。EMPEROR-Preserved 研究显示恩格列净能显著降低射血分数保留型心衰患者心血管死亡或心衰住院的复合主要终点风险 21%,同时关键次要终点分析表明恩格列净能将首次和再次心衰住院风险降低 27%,并显著延缓肾功能下降。

#### 3.5 对血管内皮的影响

血管内皮细胞在维持血管功能和心血管健康中起着关键作用。SGLT-2 抑制剂能够减少氧化应激,保护内皮细胞免受自由基的损伤。例如,恩格列净能够降低 NADPH 氧化