

· 心力衰竭专题研究 ·

钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂治疗心力衰竭的机制及其对患者肾素-血管紧张素-醛固酮系统作用途径的影响

李粉丽¹, 刘宏², 杜鹏¹

作者单位: 1.671000云南省大理市, 大理大学临床医学院 2.671000云南省大理市, 大理大学第一附属医院心血管内科
通信作者: 刘宏, E-mail: 405007901@qq.com

【摘要】 心力衰竭(HF)的发病率和再住院率仍呈上升趋势, 而肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)过度激活在HF发病机制中扮演着重要角色。钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂(SGLT2i)为HF的新型治疗药物, 然而目前其临床获益的机制尚不完全明确。本文通过回顾相关文献, 归纳了SGLT2i治疗HF的机制及其对患者RAAS作用途径的影响, 旨在为HF的临床治疗提供新思路。

【关键词】 心力衰竭; 钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂; 肾素-血管紧张素-醛固酮系统; 综述

【中图分类号】 R 541.62 **【文献标识码】** A **DOI:** 10.12114/j.issn.1008-5971.2024.00.111

Mechanism of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors in the Treatment of Heart Failure and Their Impact on the Pathway of Action of Renin-Angiotensin-Aldosterone System of Patients

LI Fenli¹, LIU Hong², DU Peng¹

1.School of Clinical Medicine, Dali University, Dali 671000, China

2.Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of Dali University, Dali 671000, China

Corresponding author: LIU Hong, E-mail: 405007901@qq.com

【Abstract】 The incidence rate and readmission rate of heart failure (HF) are still on the rise, and the overactivation of renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) plays an important role in the pathogenesis of HF. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT2is) are novel therapeutic agents for HF, but the mechanism of their clinical benefit is not completely clear at present. By reviewing relevant literature, this paper summarizes the mechanism of SGLT2is in the treatment of HF and their influence on the pathway of action of RAAS of patients, aiming to provide new ideas for the clinical treatment of HF.

【Key words】 Heart failure; Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors; Renin-angiotensin-aldosterone system; Review

心力衰竭(heart failure, HF)是由多种原因引起心脏结构和/或功能异常改变, 进而导致心室收缩和/或舒张功能发生障碍的复杂性疾病, 是各种心脏疾病的严重表现或晚期阶段^[1]。随着世界人口老龄化加剧, 加上生活方式的改变, 全球HF的发病率越来越高, 数据显示, 欧洲国家HF患病率为1.0%~2.0%^[2]。根据《中国心血管健康与疾病报告2022概要》^[3], 我国存在心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)危险因素的人群巨大, 推算我国CVD现患人数3.3亿, 其中HF患者高达890万, 这对个人家庭和社会造成了巨大的经济负担。研究发现, 钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂(sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors, SGLT2i)不仅是一种新型降糖药物, 也是一种新型的安全有效的抗HF药物^[4]。2019年DAPA-HF研究^[5]显示, 无论射血分数降低的心力衰竭(heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF)〔左心

室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)≤40%〕患者是否合并糖尿病, 达格列净均可明显降低其心血管死亡率或HF恶化风险, 提高其生活质量。目前关于SGLT2i治疗HF的机制尚未完全明确, 有学者提出, SGLT2i可能通过降低心脏前/后负荷、改善心脏能量供应、增强心肌收缩与舒张功能、减轻心肌纤维化及抑制心室重构、减少心外膜脂肪组织(epicardial adipose tissue, EAT)和调节脂肪因子水平以及参与多项机体代谢过程等而发挥心脏保护作用^[6-8]; 也有学者提出, SGLT2i可能通过影响肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)而产生心血管益处^[7]。本文通过回顾相关文献, 分析SGLT2i治疗HF的机制及其对患者RAAS作用途径的影响, 以期SGLT2i的潜在作用机制提供新的理论依据, 也为预防和治疗HF提供新的潜在治疗方案。

1 抗HF药物发展历程

抗HF药物的发展历程可以分为三个阶段: (1) 1990年

以前, HF的治疗强调“强心、利尿、扩张血管”,旨在改善患者血流动力学,缓解HF症状^[8]。(2)20世纪90年代以后,随着抗HF药物的不断发展, HF的药物治疗聚焦在阻断交感神经系统和RAAS的病理性激活方面^[9]。《中国心力衰竭诊断和治疗指南2014》^[10]将血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitors, ACEI)/血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂(angiotensin receptor blocker, ARB)、 β -受体阻滞剂、盐皮质激素受体拮抗剂(mineralocorticoid receptor antagonist, MRA)三种药物联合应用作为HFrEF患者的“金三角”治疗方案,旨在防止和延缓心肌重构,从而降低HF的病死率和住院率。2014年PARADIGM-HF研究结果显示,与依那普利相比,血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂(angiotensin receptor neprilysin inhibitor, ARNI)可使HFrEF患者心血管死亡和HF住院风险降低20%,该研究为ARNI在HF治疗中的应用提供了循证医学支持^[11]。ARNI不仅可以抑制RAAS的激活,而且可以通过提高内源性脑钠肽水平而抑制血管收缩,减轻水钠潴留,改善心肌重构,降低HF患者住院、死亡风险^[9]。《中国心力衰竭诊断和治疗指南2018》^[12]推荐采用ARNI代替ACEI/ARB,并将其作为HFrEF患者的治疗基石,与 β -受体阻滞剂和MRA形成“新金三角”治疗方案。(3)2019年DAPA-HF研究^[5]结果显示,与安慰剂相比,采用达格列净治疗的HFrEF患者HF恶化风险降低30%,心血管死亡风险降低18%,这为采用SGLT2i治疗HF提供了循证医学证据。《2021年ESC急性和慢性心力衰竭诊断与治疗指南》^[13]将SGLT2i、ARNI、 β -受体阻滞剂和MRA纳入了“新四联疗法”,并将其作为HFrEF患者的一线治疗方案。此外,有研究指出,在接受“新四联疗法”治疗的NYHA II~IV级的HF患者中,仍出现病情恶化者可以考虑使用可溶性鸟苷酸环化酶(soluble guanylate cyclase, sGC)受体激动剂——维利西呱^[14-15]。《2023 ESC急性和慢性心力衰竭诊断与治疗指南》^[16]推荐将SGLT2i(达格列净/恩格列净)用于射血分数轻度降低的心力衰竭(heart failure with mildly-reduced ejection fraction, HFmrEF)(LVEF为41%~49%)和射血分数保留的心力衰竭(heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF)(LVEF \geq 50%)患者的治疗(IA类推荐),以降低其再住院率和心血管死亡风险。由此可以看出, SGLT2i在HF治疗中的地位进一步升高,其适应范围也进一步扩大。SGLT2i不仅成为了HFrEF、HFmrEF、HFpEF患者的推荐治疗药物,而且可用于预防2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)及慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)患者发生HF^[17]。

2 SGLT2i治疗HF的机制

2.1 降低心脏前、后负荷

研究显示, SGLT2i具有渗透性利尿作用,其可抑制HF患者近端小管 Na^+ 和葡萄糖的重吸收,使 Na^+ 和葡萄糖的排泄增加,降低远端小管液和间质之间的渗透梯度,从而促使患者排尿,降低心脏前负荷,减轻肺组织及周围组织水肿,进而降低患者再住院率^[18-19]。研究显示, SGLT2i可降低HF患者血压,且不提高心率,其机制为SGLT2i可通过激活电压门控

K^+ 通道和蛋白激酶G来改善内皮功能,降低血管阻力,诱导血管舒张,进而降低血压并降低心脏后负荷,提高心脏效率^[18, 20]。还有研究显示, SGLT2i可以降低HF患者外周 Na^+ 水平,从而降低动脉血管硬度,进而降低心脏后负荷^[7, 21]。综上, SGLT2i可通过降低心脏前、后负荷而达到治疗HF的目的。

2.2 改善心肌能量供应

临床试验发现, SGLT2i改善HF症状的可能机制是刺激酮体产生^[7]。其具体机制为: SGLT2i可诱导尿糖增加,导致机体胰岛素水平降低、胰高血糖素水平升高,进而使脂解作用增强、酮体水平升高,从而减轻心肌能量缺乏程度,增强心肌收缩功能,抑制心室重构^[22]。还有研究发现, SGLT2i可通过上调腺苷酸活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)、抑制葡萄糖转运蛋白1(glucose transporter 1, GLUT1)等方式减少葡萄糖的摄取与降低其代谢水平^[23]。此外, SGLT2i还可调节与脂肪酸代谢相关的基因(如PPAR α 和ACADM),并恢复HF发生时上调的基因水平^[24]。以上研究结果均表明, SGLT2i可通过改善心肌能量供应而改善心功能,进而治疗HF。

2.3 增强心肌收缩与舒张功能

研究显示, HF发生时机体钙/钙调素依赖性蛋白激酶Ⅱ(calcium/calmodulin-dependent protein kinase Ⅱ, CaMKⅡ)表达增加并过度激活,使CaMKⅡ依赖的 Ca^{2+} 释放通道受体——Ry-受体(ryanodin receptor, RyR)磷酸化,造成细胞内 Ca^{2+} 失衡,而SGLT2i可能通过抑制CaMKⅡ活性而减少心肌内 Ca^{2+} 浓度^[25],同时其可能降低舒张期胞浆内 Ca^{2+} 含量,进而改善患者心肌舒张功能^[6]。还有研究显示,在衰竭的心肌细胞中,由于 Na^+ - H^+ 交换体1(Na^+ - H^+ exchanger 1, NHE1)的活性增加,细胞内 Na^+ 浓度升高,导致 Ca^{2+} 从线粒体流出到胞质溶胶,最终导致心肌收缩功能受损^[26],而SGLT2i可抑制NHE1活性,降低心肌细胞中 Na^+ 浓度,并恢复线粒体 Ca^{2+} 浓度,从而改善心肌细胞的兴奋-收缩偶联和线粒体抗氧化能力,进而增强心肌收缩功能,降低室性心律失常和心源性猝死的发生率及抑制心室重构^[27]。综上, SGLT2i可通过增强心肌收缩与舒张功能来治疗HF。

2.4 减轻心肌纤维化及抑制心室重构

研究显示, SGLT2i可通过转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)/Smad信号通路抑制胶原蛋白的形成和沉积,通过活性氮氧化物(reactive nitrogen oxide, RONS)/信号传导及转录激活蛋白3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)依赖性途径促进M2型巨噬细胞的活化,同时降低成纤维细胞活性,减轻心肌纤维化及抑制心室重构^[6, 28]。此外, SGLT2i还可能通过激活AMPK、促进蛋白激酶B磷酸化、抑制炎症反应及氧化应激而降低炎症因子、活性氧水平,进而抑制心肌细胞凋亡及心室重构^[6]。还有研究显示, SGLT2i可通过激活的AMPK、SIRT1和缺氧诱导因子(hypoxia-inducing factor, HIF)-1 α /HIF-2 α 等促进心肌细胞自噬,从而及时清除有害细胞,维持心肌细胞稳态,减少细胞丢失,最终抑制心室重构^[26]。HF患者心肌细胞SGLT1水平升高,从而介导心肌损伤,而SGLT2i可以通过

降低葡萄糖水平来降低SGLT1水平, 导致高血糖诱导的心脏活性氧生成减少, 从而抑制缺血心肌氧化应激反应及心室重构, 进而减轻HF症状^[29-30]。综上, SGLT2i可通过减轻心肌纤维化及抑制心室重构而减轻HF症状。

2.5 减少EAT和调节脂肪因子水平

EAT积聚与心脏纤维化、心肌收缩力下降、心律失常和HF的发展有关^[31]。有证据显示, SGLT2i可以降低合并冠状动脉疾病的糖尿病患者EAT水平, 进而抑制心肌炎症反应和心肌纤维化^[32]。还有研究显示, SGLT2i可以调节脂肪因子水平, 如增加脂联素水平、降低瘦素水平, 从而发挥抗炎、抗心肌纤维化和改善微循环功能的作用^[33]。因此, SGLT2i可能通过减少EAT和调节脂肪因子水平来发挥心脏保护作用, 进而治疗HF。

2.6 参与多项机体代谢过程

研究显示, SGLT2i可能通过激活电压门控K⁺通道和蛋白激酶G来改善内皮功能, 抑制动脉硬化^[34]。SGLT2i能够促进红细胞生成素(erythropoietin, EPO)的分泌, 增加红细胞生成, 升高红细胞压积, 增加心肌氧供应, 从而改善心脏功能^[35]。高尿酸是CVD的危险因素, 研究发现, 即使T2DM患者尿酸处于参考范围, SGLT2i亦可使其尿酸降低35~45 μmol/L^[36]; 还有研究显示, SGLT2i可通过增加肾小管中葡萄糖转运蛋白9(glucose transporter 9, GLUT9)的表达来降低尿酸^[37]。此外, SGLT2i会导致T2DM患者血脂水平产生小幅度的变化, 如三酰甘油(triglyceride, TG)下降约0.10 mmol/L、高密度脂蛋白(high-density lipoprotein, HDL)增加0.05 mmol/L^[38]。而TG降低和HDL升高可通过抑制动脉硬化及炎症反应、减轻氧化应激及脂肪酸堆积对心肌的损伤等多个途径延缓HF的发生发展^[39]。因此, SGLT2i可能通过参与多项机体代谢过程(抑制动脉硬化、增加EPO、降低尿酸、调整血脂等)而发挥心血管保护作用, 进而治疗HF。

3 RAAS的作用途径

RAAS是CVD中一种重要的激素系统, 其由肾素、血管紧张素原(angiotensinogen, AGT)、血管紧张素(angiotensin, Ang) I、血管紧张素转换酶(angiotensin converting enzyme, ACE)、Ang II、血管紧张素II 1型受体(angiotensin II type 1 receptor, AT1R)、血管紧张素II 2型受体(angiotensin II type 2 receptor, AT2R)、ACE2、Ang 1-7、Ang 1-9、Mas受体(Mas receptor, MasR)构成, 其作用途径包括经典RAAS途径和非经典RAAS途径, 见图1^[40]。

3.1 经典RAAS途径

AGT在由肾小球旁细胞分泌的肾素的作用下分解为Ang I, 随后Ang I被ACE切割而产生Ang II, Ang II通过与ACE、AT1R结合而形成ACE/Ang II/AT1R轴, 这称为经典RAAS途径, 其具有促进心肌纤维化和心肌重塑、加重氧化应激及促进炎症、动脉粥样硬化、血栓形成等作用^[40]。

3.2 非经典RAAS途径

近20年来, 研究者发现了ACE的同源基因——ACE2, 其是一种锌金属蛋白酶, 是RAAS的关键调节因子, 广泛分布于口腔和鼻腔黏膜、肺脏、胃、肠道、肾脏、脑和血管等

多种人体器官^[41]。ACE2及其产物(Ang 1-9、Ang 1-7)、相关受体(AT2R、MasR)共同构成非经典RAAS途径^[42]。ACE2能够竞争性地作用于Ang I, 使之降解产生Ang 1-9, Ang 1-9可在ACE和中性内肽酶(neutral endopeptidase, NEP)的作用下生成Ang 1-7; Ang I也能在NEP或脯氨酰肽链内切酶(prolyl-endopeptidase, PEP)的作用下直接生成Ang 1-7; ACE2也能通过直接降解Ang II而生成Ang 1-7; Ang 1-9、Ang 1-7分别与ACE2、AT2R及ACE2、MasR结合而形成ACE2/Ang 1-9/AT2R轴和ACE2/Ang 1-7/MasR轴, 这称为非经典RAAS途径^[40, 43]。其中ACE2/Ang 1-9/AT2R轴可以增加一氧化氮(nitric oxide, NO)水平, 具有舒张血管、抗增殖和抑制心室重构的作用^[44]; ACE2/Ang 1-7/MasR轴可促进缓激肽(bradykinin, BK)、NO、前列腺素(prostaglandin, PG)的生成, 具有诱导血管舒张、抗纤维化和抗炎的作用, 在调节心功能、血压、心肌肥厚、HF和细胞生长中起重要作用^[45]。

4 SGLT2i对HF患者RAAS作用途径的影响

4.1 SGLT2i对HF患者经典RAAS途径的影响

URBANEK等^[46]研究显示, 非糖尿病心肾综合征模型大鼠经达格列净治疗后, 其ACE2、AT2R表达增加, ACE、AT1R表达降低, 表明达格列净可以通过调节RAAS来发挥心肾保护作用。FUKUOKA等^[47]对40例合并T2DM的HF患者予以50 mg/d的伊格列净短期治疗, 结果显示, 患者血浆肾素活性略有增加, 表明SGLT2i短期治疗可短暂激活经典RAAS途径。分析原因, SGLT2i具有增加尿钠与渗透性利尿作用, 可导致血浆容量及血压降低, 从而降低心室前负荷和心室后负荷, 进而发挥心脏保护作用, 而这会导致肾素的产生增多, 从而激活ACE/Ang II/AT1R轴(即经典RAAS途径), 而ACE/Ang II/AT1R轴被激活后会导致Ang II升高, 而Ang II可激活AT2R, 从而起到抗增生、抗纤维化、抗炎、促细胞凋亡及舒张血管等作用^[48-52]。然而, TAKEUCHI等^[53]对长期口服利尿剂的T2DM合并HF患者予以伊格列净短期治疗, 结果显示, 患者尿葡萄糖、Na⁺、K⁺增加, 而血清Na⁺、K⁺浓度无变化, 分析原因, 可能是伊格列净可增加尿钠, 促进Na⁺到达远端致密斑, 恢复管-球反馈, 促进远曲小管和连接小管中Na⁺重吸收和K⁺分泌, 从而代偿Na⁺的损失, 抑制肾素释放, 进而抑制经典RAAS途径的激活^[33, 54]。因此, SGLT2i对HF患者经典RAAS途径的影响还需要更多的临床试验进一步阐明。

4.2 SGLT2i对HF患者非经典RAAS途径的影响

研究显示, 达格列净可激活慢性HF患者ACE2/Ang 1-7/MasR轴, 从而通过以下方式发挥心脏保护作用: ACE2通过催化Ang II裂解而生成Ang 1-7, 而Ang 1-7可导致血管扩张, 具有抗炎、抗增值、延缓心室重塑、正性肌力作用; Ang 1-7通过MasR激活丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶(serine/threonine-protein kinase, AKT)途径及磷脂酰肌醇3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)途径而促进内皮细胞和心肌细胞释放NO、松弛血管平滑肌、扩张血管, 进而保护心血管系统^[51-57]; Ang 1-7可以拮抗AT1R的促进炎症、氧化应激、心室重构等作用^[45]; ACE2/Ang 1-7/MasR轴还可以通过释放活性肽(如

BK)或其他血管舒张因子(如PG2)等而扩张血管,进而发挥心脏保护作用^[58]。目前尚未见SGLT2i对HF患者ACE2/Ang 1-9/AT2R轴影响的相关研究,未来需要进一步探讨。

5 小结

综上所述,SGLT2i可通过降低心脏前/后负荷、改善心肌能量供应、增强心肌收缩与舒张功能、减轻心肌纤维化及抑制心室重构、减少EAT和调节脂肪因子水平、参与多项机体代谢过程等多种机制治疗HF;此外,SGLT2i还可通过激活ACE2/Ang 1-7/MasR轴而发挥心脏保护作用,但目前其对HF患者经典RAAS途径的影响尚存在争议,还需要更多的临床试验进一步阐明,且尚未见其对患者ACE2/Ang 1-9/AT2R轴影响的相关研究,故未来仍需要进一步分析SGLT2i对HF患者RAAS作用途径的影响。

作者贡献:李粉丽进行文章的构思与设计,文献收集、整理,撰写并修订论文;杜鹏进行论文的修订;刘宏进行文章的可行性分析,负责文章的质量控制及审校,对文章整体负责、监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] 张健,张宇辉,周蕾.国家心力衰竭指南2023(精简版)[J].中国循环杂志,2023,38(12):1207-1238.
- [2] BEHNOUSH A H, KHALAJI A, NADERI N, et al. ACC/AHA/HFSA 2022 and ESC 2021 guidelines on heart failure comparison [J]. ESC Heart Fail, 2023, 10(3): 1531-1544. DOI: 10.1002/ehf2.14255.
- [3] 中国心血管健康与疾病报告编写组.中国心血管健康与疾病报告2022概要[J].中国循环杂志,2023,38(6):583-612. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2023.06.001.
- [4] WOJCIK C, WARDEN B A. Mechanisms and evidence for heart failure benefits from SGLT2 inhibitors [J]. Curr Cardiol Rep, 2019, 21(10): 130. DOI: 10.1007/s11886-019-1219-4.
- [5] 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1911303.
- [6] 武华钰,杨志明.SGLT2抑制剂使心力衰竭病人普遍获益的潜在机制研究进展[J].中西医结合心脑血管病杂志,2021,19(23):4081-4084. DOI: 10.12102/j.issn.1672-1349.2021.23.014.
- [7] FILIPPATOS T D, LIONTOS A, PAPAITSOU I, et al. SGLT2 inhibitors and cardioprotection: a matter of debate and multiple hypotheses [J]. Postgrad Med, 2019, 131(2): 82-88. DOI: 10.1080/00325481.2019.1581971.
- [8] 廖梦阳,廖玉华,余森,等.SGLT2抑制剂治疗心力衰竭潜在机制的新认识[J].临床心血管病杂志,2022,38(1):1-6. DOI: 10.13201/j.issn.1001-1439.2022.01.001.
- [9] 杨庭树.慢性心力衰竭药物治疗的历程与进展[J].中华保健医学杂志,2022,24(2):81-86. DOI: 10.3969/j.issn.1674-3245.2022.02.001.
- [10] 中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会.中国心力衰竭诊断和治疗指南2014[J].中华心血管病杂志,2014,42(2):98-122. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2014.02.004.
- [11] MCMURRAY J J, PACKER M, DESAI A S, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure [J]. N Engl J Med, 2014, 371(11): 993-1004. DOI: 10.1056/NEJMoa1409077.
- [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.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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2018.10.004.
- [13] MCDONAGH T A, METRA M, ADAMO M, et al. 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure [J]. Eur Heart J, 2021, 42(36): 3599-3726. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab368.
- [14] 余浩媛,王东英,冯咏,等.四种新型抗心力衰竭药物治疗慢性心力衰竭效果比较的网状Meta分析[J].实用心脑血管病杂志,2023,31(8):21-29. DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2023.00.127.
- [15] 王聪颖,冯露,孙鑫,等.新型抗心力衰竭药物可溶性鸟苷酸环化酶刺激剂的获益证据及相关机制研究进展[J].实用心脑血管病杂志,2023,31(8):30-33. DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2023.00.226.
- [16] MCDONAGH T A, METRA M, ADAMO M, et al. 2023 focused update of the 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure [J]. Eur Heart J, 2023, 44(37): 3627-3639. DOI: 10.1093/eurheartj/ehad195.
- [17] 邹长虹,张健.2023年ESC关于2021年ESC急性和慢性心力衰竭诊断和治疗指南的重点更新解读[J].中华心血管病杂志,2023,51(12):1268-1272. DOI: 10.3760/cma.j.cn112148-20230908-00143.
- [18] 廖玉华,余森,袁璟,等.心力衰竭SGLT2抑制剂临床应用的中国专家共识[J].临床心血管病杂志,2022,38(8):599-605. DOI: 10.13201/j.issn.1001-1439.2022.08.001.
- [19] 陈学锋,容春莉,姚文静,等.钠-葡萄糖共转运蛋白2抑制剂相关心血管获益机制的研究进展[J].中国全科医学,2021,24(3):272-279. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2020.00.557.
- [20] BAKER W L, SMYTH L R, RICHE D M, et al. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on blood pressure: a systematic review and meta-analysis [J]. J Am Soc Hypertens, 2014, 8(4): 262-275. DOI: 10.1016/j.jash.2014.01.007.
- [21] SCHMIEDER R, OTT C, LINZ P, et al. Os 12-03 sgl-2-inhibition with dapagliflozin reduces tissue sodium content [J]. J Hypertens, 2016, 34: e76. DOI: 10.1097/01.hjh.0000500051.20830.98.
- [22] SANTOS-GALLEGO C G, REQUENA-IBANEZ J A, SAN ANTONIO R, et al. Empagliflozin ameliorates adverse left ventricular remodeling in nondiabetic heart failure by enhancing myocardial energetics [J]. J Am Coll Cardiol, 2019, 73(15): 1931-1944. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.01.056.
- [23] TRUM M, WAGNER S, MAIER L S, et al. CaMKII and GLUT1 in heart failure and the role of gliflozins [J]. Biochim Biophys

- Acta Mol Basis Dis, 2020, 1866 (6) : 165729.DOI: 10.1016/j.bbadis.2020.165729.
- [24] LEE H C, SHIOU Y L, JHUO S J, et al.The sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor empagliflozin attenuates cardiac fibrosis and improves ventricular hemodynamics in hypertensive heart failure rats [J].Cardiovasc Diabetol, 2019, 18 (1) : 45.DOI: 10.1186/s12933-019-0849-6.
- [25] MUSTROPH J, WAGEMANN O, LÜCHT C M, et al. Empagliflozin reduces Ca/calmodulin-dependent kinase II activity in isolated ventricular cardiomyocytes [J].ESC Heart Fail, 2018, 5 (4) : 642-648.DOI: 10.1002/ehf2.12336.
- [26] LYTVYN Y, BJORNSTAD P, UDELL J A, et al.Sodium glucose cotransporter-2 inhibition in heart failure: potential mechanisms, clinical applications, and summary of clinical trials [J]. Circulation, 2017, 136 (17) : 1643-1658.DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030012.
- [27] BAARTSCHEER A, SCHUMACHER C A, WÜST R C, et al. Empagliflozin decreases myocardial cytoplasmic Na⁺ through inhibition of the cardiac Na⁺/H⁺ exchanger in rats and rabbits [J]. Diabetologia, 2017, 60 (3) : 568-573.DOI: 10.1007/s00125-016-4134-x.
- [28] KANG S A, VERMA S, HASSANABAD A F, et al.Direct effects of empagliflozin on extracellular matrix remodelling in human cardiac myofibroblasts: novel translational clues to explain EMPA-REG OUTCOME results [J].Can J Cardiol, 2020, 36 (4) : 543-553.DOI: 10.1016/j.cjca.2019.08.033.
- [29] PITT B, BHATT D L.Does SGLT1 inhibition add benefit to SGLT2 inhibition in type 2 diabetes? [J].Circulation, 2021, 144 (1) : 4-6.DOI: 10.1161/circulationaha.121.054442.
- [30] VELLIU M, POLYZOGOPOULOU E, VENTOU LIS I, et al. Clinical pharmacology of SGLT-2 inhibitors in heart failure [J]. Expert Rev Clin Pharmacol, 2023, 16 (2) : 149-160.DOI: 10.1080/17512433.2023.2173574.
- [31] VAN WOERDEN G, VAN VELDHUISEN D J, MANINTVELD O C, et al.Epicardial adipose tissue and outcome in heart failure with mid-range and preserved ejection fraction [J]. Circ Heart Fail, 2022, 15 (3) : e009238.DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.121.009238.
- [32] SATO T, AIZAWA Y, YUASA S, et al.The effect of dapagliflozin treatment on epicardial adipose tissue volume [J].Cardiovasc Diabetol, 2018, 17 (1) : 6.DOI: 10.1186/s12933-017-0658-8.
- [33] GRIFFIN M, RAO V S, IVEY-MIRANDA J, et al.Empagliflozin in heart failure: diuretic and cardiorenal effects [J]. Circulation, 2020, 142 (11) : 1028-1039.DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.045691.
- [34] LI H L, SHIN S E, SEO M S, et al.The anti-diabetic drug dapagliflozin induces vasodilation via activation of PKG and Kv channels [J].Life Sci, 2018, 197: 46-55.DOI: 10.1016/j.lfs.2018.01.032.
- [35] MARUYAMA T, TAKASHIMA H, OGUMA H, et al. Canagliflozin improves erythropoiesis in diabetes patients with anemia of chronic kidney disease [J].Diabetes Technol Ther, 2019, 21 (12) : 713-720.DOI: 10.1089/dia.2019.0212.
- [36] ZHAO Y M, XU L B, TIAN D L, et al.Effects of sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors on serum uric acid level: a meta-analysis of randomized controlled trials [J].Diabetes Obes Metab, 2018, 20 (2) : 458-462.DOI: 10.1111/dom.13101.
- [37] NOVIKOV A, FU Y L, HUANG W, et al.SGLT2 inhibition and renal urate excretion: role of luminal glucose, GLUT9, and URAT1 [J].Am J Physiol Renal Physiol, 2019, 316 (1) : F173-185.DOI: 10.1152/ajprenal.00462.2018.
- [38] COWIE M R, FISHER M.SGLT2 inhibitors: mechanisms of cardiovascular benefit beyond glycaemic control [J].Nat Rev Cardiol, 2020, 17 (12) : 761-772.DOI: 10.1038/s41569-020-0406-8.
- [39] 于航天, 赵妍, 龚昂未, 等.血脂与心力衰竭风险的因果关系及冠状动脉疾病的中介作用: 一项孟德尔随机化研究 [J].心血管病学进展, 2024, 45 (1) : 91-96.DOI: 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2024.01.022.
- [40] MIRABITO COLAFELLA K M, BOVÉE D M, DANSER A H J.The renin-angiotensin-aldosterone system and its therapeutic targets [J].Exp Eye Res, 2019, 186: 107680.DOI: 10.1016/j.exer.2019.05.020.
- [41] JIANG F, YANG J M, ZHANG Y T, et al.Angiotensin-converting enzyme 2 and angiotensin 1-7: novel therapeutic targets [J]. Nat Rev Cardiol, 2014, 11 (7) : 413-426.DOI: 10.1038/nrcardio.2014.59.
- [42] SIMÕES E SILVA A C, TEIXEIRA M M.ACE inhibition, ACE2 and angiotensin- (1-7) axis in kidney and cardiac inflammation and fibrosis [J].Pharmacol Res, 2016, 107: 154-162.DOI: 10.1016/j.phrs.2016.03.018.
- [43] PATEL V B, ZHONG J C, GRANT M B, et al.Role of the ACE2/angiotensin 1-7 axis of the renin-angiotensin system in heart failure [J].Circ Res, 2016, 118 (8) : 1313-1326.DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.307708.
- [44] MENDOZA-TORRES E, OYARZÚN A, MONDACA-RUFF D, et al.ACE2 and vasoactive peptides: novel players in cardiovascular/renal remodeling and hypertension [J].Ther Adv Cardiovasc Dis, 2015, 9 (4) : 217-237.DOI: 10.1177/1753944715597623.
- [45] FERRARIO C M, CHAPPELL M C, TALLANT E A, et al. Counterregulatory actions of angiotensin- (1-7) [J]. Hypertension, 1997, 30 (3 Pt 2) : 535-541.DOI: 10.1161/01.hyp.30.3.535.
- [46] URBANEK K, CAPPETTA D, BELLOCCHIO G, et al. Dapagliflozin protects the kidney in a non-diabetic model of cardiorenal syndrome [J].Pharmacol Res, 2023, 188: 106659. DOI: 10.1016/j.phrs.2023.106659.
- [47] FUKUOKA S, DOHI K, TAKEUCHI T, et al.Mechanisms and prediction of short-term natriuretic effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor in heart failure patients coexisting type 2 diabetes mellitus [J].Heart Vessels, 2020, 35 (9) : 1218-1226.DOI: 10.1007/s00380-020-01597-x.
- [48] WANG Y, DEL BORGIO M, LEE H W, et al.Anti-fibrotic potential of AT2 receptor agonists [J].Front Pharmacol, 2017, 8: 564.DOI: 10.3389/fphar.2017.00564.
- [49] ANSARY T M, NAKANO D, NISHIYAMA A.Diuretic effects of

- sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and their influence on the renin-angiotensin system [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20 (3) : 629. DOI: 10.3390/ijms20030629.
- [50] MOUSTAFA D A, IMRAN Z, ISMAIL R, et al. Evaluating the effects of sodium glucose co-transporter-2 inhibitors from a renin-angiotensin-aldosterone system perspective in patients infected with COVID-19: contextualizing findings from the dapagliflozin in respiratory failure in patients with COVID-19 study [J]. *Mol Biol Rep*, 2022, 49 (3) : 2321-2324. DOI: 10.1007/s11033-022-07183-w.
- [51] PUGLISI S, ROSSINI A, POLI R, et al. Effects of SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists on renin-angiotensin-aldosterone system [J]. *Front Endocrinol*, 2021, 12: 738848. DOI: 10.3389/fendo.2021.738848.
- [52] MUSKIET M H, VAN RAALTE D H, VAN BOMMEL E J, et al. Understanding empagliflozin outcome [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2015, 3 (12) : 928-929. DOI: 10.1016/S2213-8587(15)00424-6.
- [53] TAKEUCHI T, DOHI K, OMORI T, et al. Diuretic effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor in patients with type 2 diabetes mellitus and heart failure [J]. *Int J Cardiol*, 2015, 201: 1-3. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.07.072.
- [54] ŠKRTIĆ M, CHERNEY D Z I. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibition and the potential for renal protection in diabetic nephropathy [J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2015, 24 (1) : 96-103. DOI: 10.1097/MNH.0000000000000084.
- [55] BOSCH A, POGGLITSCH M, KANNENKERIL D, et al. Angiotensin pathways under therapy with empagliflozin in patients with chronic heart failure [J]. *ESC Heart Fail*, 2023, 10 (3) : 1635-1642. DOI: 10.1002/ehf2.14313.
- [56] AZUSHIMA K, MORISAWA N, TAMURA K, et al. Recent research advances in renin-angiotensin-aldosterone system receptors [J]. *Curr Hypertens Rep*, 2020, 22 (3) : 22. DOI: 10.1007/s11906-020-1028-6.
- [57] SAMPAIO W O, SOUZA DOS SANTOS R A, FARIA-SILVA R, et al. Angiotensin-(1-7) through receptor Mas mediates endothelial nitric oxide synthase activation via Akt-dependent pathways [J]. *Hypertension*, 2007, 49 (1) : 185-192. DOI: 10.1161/01.HYP.0000251865.35728.2f.
- [58] MOLAEI A, MOLAEI E, HAYES A W, et al. Mas receptor: a potential strategy in the management of ischemic cardiovascular diseases [J]. *Cell Cycle*, 2023, 22 (13) : 1654-1674. DOI: 10.1080/15384101.2023.2228089.

(收稿日期: 2023-12-04; 修回日期: 2024-03-07)

(本文编辑: 崔丽红)