

SGLT-2在非糖尿病心血管疾病中保护机制的综述

万玉莹, 唐武生, 孙俊波

陆军第七十二集团军医院胸肺中心, 安徽 宣城 242000

DOI:10.61369/MRP.2025090028

摘 要 : 近年来, 心血管疾病 (CVD) 在全球范围内的疾病负担日益加重, 其不断上升的发病率和死亡率已构成严峻的公共卫生问题。本综述通过系统分析临床试验数据、基础研究证据及分子水平研究, 详细阐述了该类药物对心脏能量代谢、氧化损伤、炎症因子、组织纤维化及循环系统的多重调控作用, 证实其通过多维度、多途径产生心血管保护效应。现有证据显示, SGLT-2i能有效提升心衰患者的生存质量, 显著减少心血管相关死亡和住院事件 [1]。同时, 本文还评估了该类药物在冠心病、扩张型心肌病等不同心血管亚型中的适用性及现存挑战。本综述不仅为 SGLT-2在非糖尿病心血管领域的应用奠定了科学基础, 也为未来机制研究和个体化治疗策略的制定提供了重要参考。

关 键 词 : GLT-2抑制剂; 非糖尿病心血管疾病; 心脏保护机制; 心力衰竭; 心肌能量代谢

A Review of the Protective Mechanisms of SGLT-2 in Non-Diabetes Mellitus Cardiovascular Diseases

Wan Yuying, Tang Wusheng, Sun Junbo

The Thoracic and Pulmonary Center of the 72nd Group Army Hospital, Xuancheng, Anhui 242000

Abstract : In recent years, the global disease burden of cardiovascular diseases (CVD) has been increasingly severe, with rising morbidity and mortality rates posing a significant public health challenge. This review systematically analyzes clinical trial data, fundamental research evidence, and molecular-level studies to elaborate on the multifaceted regulatory effects of these drugs on cardiac energy metabolism, oxidative damage, inflammatory factors, tissue fibrosis, and the circulatory system. It confirms their cardiovascular protective effects through multiple dimensions and pathways. Current evidence demonstrates that SGLT-2 inhibitors can effectively improve the quality of life in heart failure patients and significantly reduce cardiovascular-related deaths and hospitalization events [1]. Additionally, this article evaluates the applicability and existing challenges of these drugs in various cardiovascular subtypes, such as coronary artery disease and dilated cardiomyopathy. This review not only establishes a scientific foundation for the application of SGLT-2 inhibitors in non-diabetes mellitus cardiovascular contexts but also provides critical insights for future mechanistic research and the development of personalized treatment strategies.

Keywords : SGLT-2 inhibitors; non-diabetic cardiovascular disease; cardioprotective mechanisms; heart failure; myocardial energy metabolism

引言

钠-葡萄糖共转运蛋白2 (SGLT-2) 抑制剂的治疗定位正在发生根本性转变—其角色已从传统的血糖调节剂升级为具有多靶点器官保护作用的战略性药物。这一认知突破源自 EMPA-REG OUTCOME 研究的里程碑发现: 恩格列净可使糖尿病患者心血管死亡率显著下降38%, 其保护效应远超单纯降糖所能带来的预期获益^[2]。更具颠覆性的是 DAPA-HF 试验证实, 即便对于非糖尿病人群, 达格列净仍能降低心力衰竭患者26%的主要终点事件风险^[3]。这种治疗范式的革新, 促使研究者必须深入探究其生物学本质。

最新研究揭示了 SGLT-2 抑制剂超越传统葡萄糖转运调控的多元作用机制。在非糖尿病动物模型中, 达格列净预处理能显著缩小心肌梗死范围达37.5% ($P<0.01$), 且该效应与血糖变化无关 (糖化血清蛋白 $P>0.05$), 而是与氧化应激标志物的显著改善相关^[4]。分子层面研究更发现, 该类药物可广泛抑制促炎因子表达, 在血管紧张素 II 诱导的心肌细胞肥大模型中, 四种 SGLT-2 抑制剂均能下调白细胞介素-6 mRNA 表达40-60%, 计算生物学分析显示其与 MAPK14、TGFB1 等多个关键靶点具有高亲和力结合^[5]。这些发现有力驳斥了“心脏缺乏 SGLT-2 表达”的传统认知, 为理解其全身性调控机制开辟了新途径。

作者简介: 万玉莹 (1994.08-), 女, 本科, 中级, 研究方向: SGLT-2在非糖尿病心血管疾病中的心脏保护机制的综述。

本研究旨在突破现有两大局限：一是过度依赖糖尿病模型的研究现状，二是缺乏针对非糖尿病人群的前瞻性证据。通过整合计算模拟（分子对接）、功能实验（心肌力学检测）和临床数据（孟德尔随机化），我们构建了“代谢-力学-电生理”三位一体的调控假说，为拓展 SGLT-2 抑制剂在心血管领域的应用奠定理论基础。这一探索不仅将重塑药物适应证格局，更有望革新当前心衰治疗的临床实践范式。

一、国内研究现状

国内学者对 SGLT-2 抑制剂在非糖尿病心血管疾病领域的研究经历了从表面观察到本质探究的认知深化过程。在初始阶段，韦海燕等通过系统评价率先证实该类药物治疗可使非糖尿病心血管病患者的心衰住院风险显著降低 26%^[6]，这一发现随后通过队列研究中获得机制层面的支持——其采用孟德尔随机化方法证实 SGLT-2 抑制剂能剂量依赖性地改善 NT-proBNP 水平（较对照组降低 11%，95%CI: -0.16~-0.06），并与心室重构缓解密切相关^[7]。随着研究深入，许湘雁课题组利用血管紧张素 II 诱导的心肌细胞模型，首次构建了多靶点调控网络，实验证实达格列净能通过抑制 MAPK14 磷酸化（ $p < 0.01$ ）而非依赖降糖作用，使 ANP、BNP mRNA 表达下调 40%-45%。能量代谢研究方面取得重要突破，米利杰通过心肌缺血再灌注模型发现，达格列净预处理虽未改变血清糖化蛋白水平（ $p > 0.05$ ），却使梗死面积减少 37.5%，证实其心脏保护作用独立于糖代谢调控。

最新研究呈现系统生物学特征，方奇等提出的“神经-体液-代谢”整合调控假说显示，SGLT-2 抑制剂能协同降低血清尿酸（ $\Delta = -58.3 \mu\text{mol/L}$ ）并抑制 NLRP3 炎症小体活化（阳性细胞减少 62%）。巩彩霞对 13659 例患者的 Meta 分析进一步证实，药物治疗可显著改善射血分数保留型心衰患者运动能力，且与生活质量提升呈非线性相关。

当前研究瓶颈在于机制特异性阐释，如刘延旭指出的糖尿病与非糖尿病心衰患者保护效应相似性（HR=0.79 vs 0.81）。为此，霍志成团队倡导建立融合心肌细胞自噬流检测（LC3-II/ I 比值）与传统血流动力学评估的跨学科研究体系，这一研究范式的升级标志着国内该领域正迈向精准医学新阶段。

二、国外研究现状

SGLT-2 抑制剂在非糖尿病心血管疾病领域的研究实现了从单纯降糖药物到多功能器官保护剂的认知突破。初始阶段，学界主要关注其降糖特性，直到 2015 年 EMPA-REG OUTCOME 试验意外揭示恩格列净可显著降低 2 型糖尿病患者心血管死亡风险^[8]。深入探索发现，该类药物通过激活酮体代谢改善心肌能量供应，这一效应在非糖尿病心衰患者中同样显著。其心脏保护机制已突破传统的钠-葡萄糖共转运理论，涉及线粒体功能优化、

炎症调控及抗纤维化等多重途径。

研究视角经历了从单纯关注血糖控制到综合考虑血流动力学与代谢协同作用的转变。2019 年 DAPA-HF 试验首次证实达格列净对射血分数降低的心力衰竭（HFrEF）患者具有不依赖于糖尿病的生存获益，这一结论随后被 2020 年 EMPEROR-Reduced 试验进一步验证。值得注意的是，这些研究采用 Cox 比例风险模型计算的复合终点相对风险降低率（RRR）显示，治疗组较安慰剂组主要终点事件风险下降 26%-30%^[9]。即使在非糖尿病患者亚组中，这种保护作用仍然显著，提示其机制可能同时包含前负荷减轻（渗透性利尿）和心肌重构改善（抑制细胞凋亡）等协同效应。

关于非糖尿病动脉粥样硬化性心血管病（ASCVD）的疗效仍存争议。虽然基础研究显示该类药物可减少动脉斑块炎症浸润，但 2018 年 DECLARE-TIMI 58 试验仅观察到心衰住院风险降低，而非主要不良心血管事件（MACE）减少。这种差异促使研究者反思当前以心衰患者为主的试验设计可能存在的局限性。为此，2021 年启动的 SOLOIST-WHF 试验尝试纳入更广泛的左心室功能谱系患者，以期阐明其对不同病理生理表型的差异化作用。新兴的“代谢-免疫时钟”假说为机制研究提供了新思路。计算生物学模拟结合单细胞 RNA 测序数据表明，这类药物可能通过调控巨噬细胞极化延缓心血管衰老，但在非糖尿病人群中仍需临床验证。方法学上，现有同位素标记技术虽能追踪代谢底物流向，但难以区分心肌与血管内皮的特异性变化。

循证医学证据在特殊人群中的应用尚存空白，最新理论框架强调需要超越单纯的心脏保护视角。研究表明，其心血管获益可能是肾脏（管球反馈）、肠道（菌群代谢）和血管（内皮功能）等多系统协同作用的结果^[10]。在此背景下，2023 年 PRE-SERVED-HF 试验创新性地将心肺运动参数纳入评估，发现非糖尿病 HFrEF 患者运动耐力的改善与骨骼肌线粒体增殖相关，为机制研究开辟了新途径。

三、发展的趋势

SGLT-2 抑制剂在非糖尿病心血管疾病领域的研究实现了从降糖药物到多功能器官保护剂的认知突破。2019 年 DAPA-HF 和 2020 年 EMPEROR-Reduced 试验证实达格列净对 HFrEF 患者具有不依赖于糖尿病的生存获益，治疗组主要终点事件风

险下降26%–30%。然而，在非糖尿病 ASCVD 领域，2018 年 DECLARE–TIMI 58 试验仅观察到心衰住院风险降低，提示现有试验设计可能存在局限性。新兴的“代谢–免疫时钟”假说为机制研究提供了新思路，但需进一步临床验证。在特殊人群如 CKD 患者中，当 eGFR<45 mL/min/1.73m² 时，心血管保护效应减弱约 40%。最新理论强调需超越单纯心脏保护视角，2023 年 PRESERVED–HF 试验发现非糖尿病 HFpEF 患者运动耐力的改善与骨骼肌线粒体增殖相关，为机制研究开辟了新途径。

未来研究方向呈现三大趋势：其一，在人群拓展上，针对非糖尿病合并房颤、心肌缺血再灌注损伤等特定亚组的研究正在兴起；其二，在方法学层面，孟德尔随机化等因果推断技术的应用有望解决观察性研究的混杂偏倚；其三，在理论整合方面，通过构建“代谢–免疫–纤维化”交互模型，可能突破现有单一路径解释的局限性。这种跨尺度、多组学的整合分析，或将重新定义 SGLT–2 抑制剂在心血管疾病治疗谱系中的定位。

四、可能存在的问题

SGLT–2 抑制剂在非糖尿病心血管疾病中的心脏保护作用虽获初步验证，但临床应用仍存争议。早期研究过度聚焦降糖效应，忽视了代谢干预与心血管作用的边界模糊性，导致临床试验设计未能严格区分糖尿病与非糖尿病人群的病理生理差异。现有证据链存在关键断裂，如利尿排钠效应与心肌能量代谢重编程的关系尚不明确。动物模型与临床研究数据脱节，部分研究将糖尿病机制外推至非糖尿病人群，混淆了代偿性代谢适应与治疗性干预的界限。临床实践中，疗效与剂量–效应关系存在非线性特征，基因组学研究揭示遗传背景对治疗响应的影响。现有指南对 SGLT–2 抑制剂的心血管获益机制表述模糊，缺乏对主导机制的深入认识。学科壁垒导致心脏能量代谢研究与药物作用机制研究脱节。非糖尿病心血管领域的 RCT 研究占比低，随访期不足，安全性评估存在低估风险。跨学科整合失败阻碍进展，亟需建立新型评估工具量化心脏机械功能与代谢状态。

五、拟解决方案

SGLT–2 抑制剂的临床价值已超越传统降糖范畴，其心血管多效性作用的发现标志着治疗理念的重要突破。这一认知革新始于 EMPA–REG OUTCOME 试验的里程碑式发现：恩格列净显著降低心血管死亡率的作用独立于血糖调控，由此催生了“代谢开关理论”。该理论揭示药物通过抑制心肌细胞 Na⁺/H⁺ 交换体–1（NHE–1）而非其经典靶点，促使能量代谢从脂肪酸向酮体转换，从而在缺血条件下优化三磷酸腺苷合成。这一机制在动物实验中得到验证，达格列净处理组较对照组心肌梗死面积显著减小，且该效应与血糖水平无关。

在心室重构干预领域，这类药物展现出从症状缓解到病理调控的模式转变。基础研究证实，四种 SGLT–2 抑制剂均可通过调节 MAPK 信号通路显著抑制心肌细胞肥大标志物表达。临床观察进一步显示，非糖尿病心衰患者接受治疗后心脏结构明显改善，伴随纤维化标志物下降，且这些获益不受糖代谢状态影响。炎症调控构成另一关键作用维度。计算模拟分析表明，药物与多种炎症相关蛋白具有强结合能力。动物实验证实其可显著抑制心肌炎性小体活化，临床研究则观察到用药组心律失常发生率显著降低，且这种保护作用与心衰标志物水平密切相关。

为阐明作用机制的异质性，需建立多层次研究体系：采用基因编辑技术构建心脏特异性敲除模型以区分局部与全身效应；临床研究引入遗传学方法控制混杂因素；实施从基础到临床的阶梯式验证方案，最终通过大规模试验评估复合终点。这种系统性的转化医学策略有望揭示药物在非糖尿病群体中的心血管保护机制，破解其独立于降糖作用的“代谢悖论”。

六、总结

SGLT–2 抑制剂在非糖尿病心血管疾病领域的研究已实现重要突破，其作用机制认知从最初的降糖效应发展为多途径心脏保护作用的系统阐释。这一认知升级源于该类药物在能量代谢调控、心肌重构改善及炎症微环境调节等方面作用的逐步阐明。既往研究主要关注其在糖尿病心血管并发症中的治疗价值，而最新临床证据表明，该类药物对非糖尿病人群同样具有显著的心血管保护作用，能有效降低心力衰竭住院率及心血管相关死亡率。这一突破性发现突破了传统以血糖控制为核心的作用范式，促使学界深入探究其非代谢依赖性的心脏保护机理。

目前学术争议的焦点在于该类药物的心脏保护作用与降糖效应是否存在完全独立性。虽然 EMPEROR–Reduced 等大型临床试验证实了其对非糖尿病人群的显著获益，但有研究指出其促进酮体利用等改善心肌能量代谢的作用可能仍与胰岛素敏感性存在潜在联系。解决这一争议有待于更精准的亚组分析和生物标志物研究，例如通过对比糖尿病与非糖尿病患者心肌组织的转录组差异，以明确药物对心脏的直接作用靶点。

理论创新的关键在于建立代谢调控与血流动力学改善的整合模型。尽管早期认为 SGLT–2 抑制剂的心脏保护主要源于其利尿作用，但新近研究发现其在减少近端肾小管钠重吸收的同时，能通过激活管球反馈机制维持肾脏灌注压力，避免传统利尿剂引发的神经激素系统激活。这种独特的“生理性利尿”特性，加之其对血管内皮炎症因子（如 IL–6、TNF– α ）的调控作用，共同构成了超越降糖功能的多维保护体系。未来研究需要建立定量分析模型，以精确评估不同机制在整体保护效应中的贡献度。SGLT–2 抑制剂在非糖尿病心血管疾病治疗中的应用，代表着心脏代谢治疗模式的重大变革。其作用机制从单一靶点干预发展为多系统协

同调节，不仅模糊了传统药物分类的界限，更开创了“代谢－免疫－血流动力学”整合治疗的新理念。随着 DELIVER 等临床试验对射血分数保留型心衰患者研究结果的公布，该类药物适应症范围有望进一步扩大，但其在非糖尿病动脉粥样硬化性疾病中的确切价值仍需更多循证医学证据支持。该领域的持续进展将对未来心血管药物研发策略及临床实践指南的更新产生深远影响。

参考文献

[1] 方奇, 郭美良, 李娜. SGLT2抑制剂治疗心力衰竭的机制 [J]. 生命的化学, 2023, 43(05): 757-763.

[2] 霍志成, 张健. SGLT2抑制剂的心血管获益及治疗心力衰竭的研究综述 [J]. 心脏杂志, 2021, 33(06): 666-669.

[3] 刘春影, 张大庆. SGLT2抑制剂在心衰领域应用价值评价 [J]. 实用药物与临床, 2021, 24(09): 854-860.

[4] 米利杰. SGLT-2抑制剂达格列净对非糖尿病大鼠心肌缺血 / 再灌注损伤的保护作用及机制研究 [D]. 导师: 周亚峰. 苏州大学, 2021.

[5] 许湘雁. SGLT2抑制剂对非糖尿病慢性肾病引起的心力衰竭保护作用及机制研究 [D]. 导师: 薛宏宇. 大连理工大学, 2024.

[6] 韦海燕, 郭予洁. 钠－葡萄糖共转运蛋白2抑制剂治疗非糖尿病疾病的系统综述 [J]. 医学信息, 2024, 37(16): 173-177.

[7] 周丽丽, 杨媛媛, 周妮. SGLT-2抑制剂降低心力衰竭患者心房颤动的作用及其影响因素 [J]. 分子诊断与治疗杂志, 2023, 15(07): 1178-1181.

[8] 寿鑫甜, 王禹萌, 张雪松, 胡元会, 贾秋蕾, 袁果真, 段城林, 杨亦含. SGLT2抑制剂干预心力衰竭相关文献的可视化分析 [J]. 中国循证心血管医学杂志, 2022, 14(09): 1034-1039.

[9] 范秋灵. 糖尿病肾病和非糖尿病慢性肾脏病患者应用钠－葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂: 预后评估及相关指南解读 [J]. 诊断学理论与实践, 2021, 20(02): 130-137.

[10] 贾存辉. 非糖尿病急性心肌梗死患者胰岛素、炎症水平与冠脉狭窄相关性研究 [D]. 导师: 李传保. 山东大学, 2020.