

SGLT2 抑制剂对心衰后并发认知障碍的防治作用及机制研究进展

张丽丽¹ 于妍²

【摘要】心力衰竭属于慢性疾病中的常见类型，即心脏泵血功能受损，难以满足患者机体需求。心衰不仅影响心脏功能，还会导致一系列并发症，其中包括认知障碍。认知障碍在心衰患者中较为常见，其发病与心衰的病理生理改变有关，如脑部血流减少、缺氧等。近年来，SGLT2 抑制剂因其在心衰治疗中的潜在益处而受到关注，其不仅在改善心衰患者的心脏功能方面表现出色，还显示出防治认知障碍的潜力。本文总结 SGLT2 抑制剂在心衰后认知障碍防治中的潜在价值，探讨其作用机制，并强调多学科合作的重要性，推动基础研究向临床转化。

【关键词】 SGLT2 抑制剂 心衰 认知障碍 防治作用 机制 研究进展

心力衰竭（以下简称心衰）现阶段已成为全球性的公共健康卫生问题，影响着全球约 6 400 万人，其 5 年死亡率约为 50%^[1]。心衰患者常伴有认知障碍，这不仅影响患者的生活质量，还提高了患者的死亡风险。认知障碍的发生与心衰的病理生理改变密切相关，如脑部血流减少、缺氧等。近年来，SGLT2 抑制剂因在心衰治疗中的潜在益处而被广泛关注，其不仅可改善心衰患者的心脏功能，还显示出防治认知障碍的潜力。《2018 中国心力衰竭诊断和治疗指南》^[2] 中强调，因我国的人口老龄化问题不断加剧，心衰的发病率也随之上升。《中国心血管病报告 2018》^[3] 中的数据显示，中国 35~74 岁人群中约有 450 万例心衰患者。心衰常与认知功能障碍合并存在，认知功能障碍是心衰患者中常见的并发症，也是心衰患者再入院、病死等风险的独立危险因素。研究表明，心衰患者的认知功能障碍患病率约为 43%，患者认知功能障碍时，会出现注意力差、记忆力下降、认知受损和执行功能减退等症状，导致其难以进行日常自我管理、难以坚持短期或长期最佳心衰治疗，患者不良事件发生率、再住院率、病死率升高^[4]。SGLT2 抑制剂即钠-葡萄糖协同转运蛋白 2（sodium-dependent glucose transporters 2, SGLT2）抑制剂，能对肾脏产生作用，抑制其重吸

收葡萄糖，有助于尿液中葡萄糖的及时排出，降低血糖值，是一类新型抗糖尿病药物^[5]。研究发现^[6]，对于 2 型糖尿病（T2DM）患者，采用 SGLT2 抑制剂，除了可以有效控制血糖外，还能减少患者再入院、不良心血管事件等的发生风险。未患 T2DM 的心衰患者，使用 SGLT2 抑制剂，同样能获得相似益处，但具体的作用机制未得到明确说明。Shruti 等^[7] 深入研究后，详细叙述了 SGLT2 抑制剂的作用机制，即控制血压与血糖、减轻体重以及利尿等，同时对其新作用机制展开了深入研究，包括提高心肌能量、降低心外膜的脂肪含量、改善机体心肌细胞钙以及自噬诱导等，在临床实际中存在一定的指导意义。

1 心衰与认知障碍的关系

1.1 心衰对大脑血流动力学的影响 心衰是由于各种器质性心脏病发展到后期而引起的心脏功能严重受损。由于心脏的收缩力减弱，心脏射血减少，导致全身组织器官供血不足，而脑细胞对缺血缺氧非常敏感，所以出现心衰时需要尽早采取有效措施，例如应用血管扩张、强心以及利尿等药品，提高心肌收缩能力，缓解心脏负担，促进改善心功能^[8]。

1.2 心衰患者认知功能下降的临床表现和评估方

▲基金项目：甘肃省中医药管理局课题（编号：GZKP-2022-16）

作者单位：¹甘肃省中医院中医经典医学科；²心血管病一科，甘肃 兰州 730050

通信作者：于妍，E-mail: Yuyan123@163.com

法 心脏疾病进展至严重阶段时,即为慢性心衰,其具有发病率高、病死率高的特征,且在慢性心衰患者当中,认知障碍的发生率达到 23%~73%,以语言功能障碍、记忆降低以及反应能力变慢等为主要表现,直接影响患者自理与自我监测能力^[9]。心衰患者在病情的影响下,血流动力学呈现出异常状态,脑灌注量明显不足,脑组织缺氧缺血,导致脑功能受损,伴随着记忆降低,摄取、编码、提取信息的能力减弱,对时间、地点、人物记忆模糊,患者一离开医院就忘记吃药、用药剂量、复诊等。执行能力是最易受损的认知功能,对于慢性心衰患者而言,执行能力可协助其对病情恶化情况进行准确识别,比如呼吸困难、水肿等,从而帮助患者寻求协助或者及时就医^[10]。若执行能力出现损伤,患者在新环境中作出决策、对新信息进行处理的能力会明显降低。慢性心衰患者离院后,需要记住服药时间、药物种类、药物剂量和管理饮食起居,注意力降低不仅会对患者的液体限制依从性、服药与限盐依从性等造成影响,还会降低预后水平^[11]。如果心衰患者的神经传达功能受损,易出现智力降低及反应迟钝等情况,无法对自身异常作出准确识别,同时也难以准确落实医师的用药医嘱及相关管理计划,从而延误病情^[12]。慢性心衰患者认知障碍通常具有隐蔽性,需借助相关工具展开测试。简易精神状态检查量表(MMSE)是患者语言、记忆等能力临床评估的重要工具,在临床应用最广泛,但在认知障碍呈轻度的患者中,其敏感性相对偏低^[13]。在评估认知功能时,蒙特利尔认知评估量表(MOCA)的覆盖面更全,但评估时间较长^[14]。另外,针对特定功能的筛查可使用不同量表,如韦克斯勒成人智力量表。

1.3 心衰与认知障碍共存的病理生理机制 现有证据表明^[15],血流动力学改变和分子机制可能在心衰和认知障碍的相互作用中发挥重要作用。此外,心衰常与多种危险因素和合并症共存,这些因素共同作用,加剧了脑血管损伤。在脑血流量减少的情况下,心衰通常对脑灌注有不良影响。根据既往研究^[16],慢性心衰患者脑血流量可减少近 14%~30%,这取决于心衰的严重性和长期性,可以通过心脏再同步治疗、左心室辅助装置和心脏移植等手段来改善。除了心脏输出量减少和血压下降引起的系统性低灌注外,脑血管自调节的改

变也会造成脑血流量减少。在使用血管扩张剂后,大脑的自我调节能力可维持大脑中充足的血流量,然而在心衰患者中,微循环的改变如内皮功能障碍、一氧化氮生物利用度降低和血管平滑肌增殖导致大脑自我调节障碍和脑血管反应异常,这是心衰患者脑血流量减少的重要因素^[17]。由于高代谢需求和能量储存能力有限,大脑高度依赖足够的灌注来维持正常的神经活动。因此,心脏功能障碍会导致脑血流量减少和灌注不足,造成慢性脑损伤,尤其是大脑中的脆弱区域。最近的一项研究^[18]用MRI扫描仪进一步计算出了心衰患者全脑图,发现在包括双侧前额叶、额叶、颞叶和枕皮层、丘脑、小脑、日冕辐射、瘢痕体、海马体和杏仁核的多个区域出现了脑血流量减少,这些区域主导调节记忆、决策执行和语言功能。此外,既往数据显示^[19],心衰患者的白质病变(WML)扩大,其与认知功能相关,认知调节部位脑灌注的广泛减少可能导致认知缺陷。

2 SGLT2 抑制剂的心脏保护作用

SGLT2 抑制剂通过多种机制对心脏代谢和结构产生保护作用,包括促进内皮功能改善、降低氧化应激程度、调节钙离子平衡。这些作用不仅有助于恢复心脏功能,还对心衰后防治认知障碍产生积极影响。例如,达帕格列净通过增加尿液中葡萄糖的排泄来降低血糖水平,显著降低患者再住院率及不良心血管事件发生风险^[20]。此外,达帕格列净在改善内皮功能障碍方面的作用也被广泛研究,其通过抑制活性氧(ROS)的生成,减少了由剪切应力紊乱介导的内皮屏障功能障碍^[21]。

3 SGLT2 抑制剂防治心衰后认知障碍的机制

3.1 SGLT2 抑制剂对炎症因子的调控 炎症过程在心衰后认知障碍的发生中起着重要作用^[22]。SGLT2 抑制剂通过降低炎症因子的表达,缓解神经炎症程度,对神经细胞组织起到保护作用。在多种临床前疾病模型中,SGLT2 抑制剂具有抗炎作用,能够调节炎性介质,包括生长因子 β (TGF- β)、白细胞介素-6(IL-6)、C 反应蛋白(CRP)、核因子 κ B(NF- κ B)、肿瘤坏死因子(TNF- α)和单核细胞趋化蛋白(MCP-1)^[23]。这

些炎症因子的表达可能是氧化应激激活转录因子的结果,包括核因子红细胞 2 相关因子 2 (NRF2)、过氧化物酶体增殖物激活受体 (PPAR)、低氧诱导因子 (HIF) -1 和 NF- κ B^[24]。因此, SGLT2 抑制剂通过抑制 TGF- β 、IL-6、CRP、NF- κ B、TNF- α 及 MCP-1 等炎症介质,缓解心衰患者的心脏炎症状态,减轻中枢神经系统的炎症负荷,有效阻断炎症介导的神经损伤过程,从而在防治心衰后认知障碍中发挥关键作用^[25]。

3.2 SGLT2 抑制剂对氧化应激的缓解 氧化应激是心衰后认知障碍的重要发病机制之一^[26]。SGLT2 抑制剂通过减少氧化应激标志物的表达,保护神经细胞组织,防止氧化受损,从而改善认知功能。SGLT2 抑制剂能够减少自由基的生成,调节抗氧化系统,如谷胱甘肽和超氧化物歧化酶,抑制促氧化剂,例如硫代巴比妥酸反应物质,减少烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶 4 (Nox4) 以及葡萄糖引起的氧化应激^[27]。通过减轻氧化应激, SGLT2 抑制剂不仅改善了心衰患者的心脏功能,还对心衰后认知障碍的防治产生积极影响^[28]。

3.3 SGLT2 抑制剂对心衰后认知障碍的防治作用 心衰患者常伴有认知障碍,其发生率在不同研究中有所差异,但普遍较高^[29]。SGLT2 抑制剂防治心衰后认知障碍的作用机制可能包括减轻神经炎症、减少氧化应激和改善脑血流灌注。一项前瞻性队列研究发现^[30],使用 SGLT2 抑制剂的心衰患者在认知功能测试中表现优于未使用者,特别是在执行功能和记忆方面。此外,一项随机对照试验显示^[31],达帕格列净治疗组的心衰患者在认知功能评分上显著高于安慰剂组。在心衰模型动物中, SGLT2 抑制剂能够显著改善认知功能,减少神经炎症和氧化应激标志物的表达^[32]。综上所述, SGLT2 抑制剂凭借其减轻神经炎症、拮抗氧化应激和优化脑血流灌注的综合效应,能够显著改善心衰患者的认知功能,为防治心衰后认知障碍提供了重要的治疗策略^[25]。

3.4 SGLT2 抑制剂对神经元和突触功能的保护 近年来的研究表明^[33], SGLT2 抑制剂除了系统性地改善心衰患者血流动力学和减轻神经炎症与氧化应激外,还可能对中枢神经系统神经元及突触结构功能产生直接或间接的保护,这对于延缓心衰后的认知障碍至关重要。心衰所致的慢性脑低灌注和炎症状态,可导致海马体等认知关键区域的

神经元凋亡、突触可塑性受损及神经发生减少^[34]。SGLT2 抑制剂可通过以下机制发挥神经保护作用:一是改善脑能量代谢。通过其利尿排钠作用减轻心脏负荷,优化心输出量,从而增加脑血流量,改善脑组织的能量供应与氧气输送,为神经元功能恢复提供基础。二是直接调控神经炎症与氧化应激。SGLT2 抑制剂能显著降低全身及中枢的炎症因子和氧化应激水平,而海马体等区域对炎症和氧化损伤尤为敏感,减轻此类损伤可直接保护神经元存活与突触功能。三是潜在的直接作用。虽需进一步研究,但有假说认为 SGLT2 抑制剂可能通过血脑屏障,或通过调节外周-中枢免疫,直接作用于小胶质细胞,抑制其过度活化,从而创造有利于神经修复的微环境^[35]。有研究显示^[36],给予心衰动物模型 SGLT2 抑制剂治疗不仅可改善其心功能,还观察到海马区神经元丢失减少、突触相关蛋白表达上调,并伴随行为学测试中的认知功能改善。这些发现提示, SGLT2 抑制剂对心衰后认知障碍的防治作用,不仅在于心脏功能的改善,还可能涉及对神经元和突触的直接保护机制。

综上所述,心衰属于常见慢性疾病,以心脏泵血功能受损,难以满足患者机体需求为主要表现。心衰患者并发认知障碍风险较高,其机制涉及心衰导致的脑血流动力学改变(低灌注、缺氧)、系统性炎症激活、氧化应激损伤以及可能的直接神经毒性作用。本文总结发现, SGLT2 抑制剂在发挥明确心脏保护作用(改善心功能、延缓重构)的同时,通过多种机制显示出防治心衰后认知障碍的潜力:包括减少炎症因子的释放量、缓解氧化应激受损程度,并可能对神经元和突触功能具有保护作用。这些效应协同作用,有助于改善脑微环境,维持认知功能。综上所述, SGLT2 抑制剂代表了防治心衰患者认知障碍的一种极具前景的多效性干预手段,深入阐明其神经保护机制并开展针对性临床研究是未来的重要方向。

参 考 文 献

- 1 Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure [J]. Rev Esp Cardiol (Engl Ed), 2016, 69 (12): 1167.
- 2 杨杰孚, 王华, 柴珂. 2018 中国心力衰竭诊断和治疗指南亮点 [J]. 中国心血管病研究, 2018, 16 (12): 1057-1060.

- 3 胡盛寿, 高润霖, 刘力生, 等.《中国心血管病报告 2018》概要 [J]. 中国循环杂志, 2019, 34 (3): 209-220.
- 4 Goh FQ, Kong WKF, Wong RCC, et al. Cognitive impairment in heart failure—a review [J]. *Biology (Basel)*, 2022, 11 (2): 179.
- 5 Chow E, Clement S, Garg R. Euglycemic diabetic ketoacidosis in the era of SGLT-2 inhibitors [J]. *BMJ Open Diabetes Res Care*, 2023, 11 (5): e003666.
- 6 Fu Q, Zhou L, Fan Y, et al. Effect of SGLT-2 inhibitor, dapagliflozin, on left ventricular remodeling in patients with type 2 diabetes and HFrEF [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2023, 23 (1): 544.
- 7 Joshi SS, Singh T, Newby DE, et al. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor therapy: mechanisms of action in heart failure [J]. *Heart*, 2021, 107 (13): 1032-1038.
- 8 石开勤, 杨学知, 江美芳, 等. BiPAP 无创机械通气对 COPD 合并急性左心衰竭患者心肺功能及血流动力学的影响 [J]. 中国急救复苏与灾害医学杂志, 2024, 19 (10): 1312-1315.
- 9 张磊, 朱丹, 张桂娟, 等. 1096 例 60 岁以上慢性心衰患者认知功能减低现状及影响因素分析 [J]. 实用预防医学, 2023, 30 (9): 1101-1104.
- 10 Mesquita T, Zhang R, Cho JH, et al. Mechanisms of sinoatrial node dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction [J]. *Circulation*, 2022, 145 (1): 45-60.
- 11 Mc Causland FR, Claggett BL, Vaduganathan M, et al. Dapagliflozin and kidney outcomes in patients with heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction: a prespecified analysis of the DELIVER randomized clinical trial [J]. *JAMA Cardiol*, 2023, 8 (1): 56-65.
- 12 Savelieva I, Fumagalli S, Kenny RA, et al. EHRA expert consensus document on the management of arrhythmias in frailty syndrome, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), Latin America Heart Rhythm Society (LAHRS), and Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA) [J]. *Europace*, 2023, 25 (4): 1249-1276.
- 13 江利琛, 曾慧, 吴大兴. 简易精神状态量表在不同性别及文化程度老年人群中的测量等值性 [J]. 中国临床心理学杂志, 2022, 30 (4): 940-943.
- 14 杨谦, 第五永长, 王威, 等. 蒙特利尔认知评估量表用于社区轻度认知障碍筛查的初步研究 [J]. 中风与神经疾病杂志, 2022, 39 (2): 139-142.
- 15 Wang Z, Lai C, Shen B, et al. Effects of Evodiamine on behavior and hippocampal neurons through inhibition of angiotensin-converting enzyme and modulation of the renin angiotensin pathway in a mouse model of post-traumatic stress disorder [J]. *Nutrients*, 2024, 16 (12): 1957.
- 16 Murata M, Yanai S, Nitta S, et al. Improved peak oxygen uptake reduces cardiac events after 3 weeks of inpatient cardiac rehabilitation for chronic heart failure patients [J]. *Circ Rep*, 2023, 5 (6): 238-244.
- 17 Paré M, Obeid H, Labrecque L, et al. Cerebral blood flow pulsatility and cerebral artery stiffness acutely decrease during hemodialysis [J]. *Physiol Rep*, 2023, 11 (4): e15595.
- 18 谭中建, 邢方亮, 邹忆怀. 基于磁共振影像组的 CBF 精准量化方法 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2023, 21 (3): 548-554.
- 19 季雨, 李雷, 高卉, 等. 老年慢性心力衰竭患者射血分数与脑白质病变的相关性研究 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2022, 24 (10): 1064-1067.
- 20 李春睿, 吴燕, 徐书杭, 等. SGLT2 抑制剂在 2 型糖尿病合并阿尔茨海默病中作用的研究进展 [J]. 国际内分泌代谢杂志, 2023, 43 (6): 496-499.
- 21 McKegan K, Mason S A, Trewin A J, et al. Reactive oxygen species in exercise and insulin resistance: working towards personalized antioxidant treatment [J]. *Redox Biol*, 2021, 44: 102005.
- 22 杨涛, 张振鹏. SGLT2 抑制剂与心衰后认知障碍的研究进展 [J]. 生物技术, 2022, 32 (5): 658-662, 669.
- 23 Miyata KN, Lo CS, Zhao S, et al. Angiotensin II up-regulates sodium-glucose co-transporter 2 expression and SGLT2 inhibitor attenuates Ang II-induced hypertensive renal injury in mice [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2021, 135 (7): 943-961.
- 24 Luna-Marco C, Iannantuoni F, Hermo-Argibay A, et al. Cardiovascular benefits of SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists through effects on mitochondrial function and oxidative stress [J]. *Free Radical Biology and Medicine: The Official Journal of the Oxygen Society*, 2024, 21319-21335.
- 25 廖玉华, 廖梦阳. 心力衰竭新机制: 免疫代谢炎症 [J]. 临床心血管病杂志, 2025, 41 (1): 4-8.
- 26 Goyal P, Didomenico RJ, Pressler SJ, et al. Cognitive impairment in heart failure: a heart failure society of america scientific statement [J]. *J Card Fail*, 2024, 30 (3): 488-504.
- 27 Uthman L, Li X, Baartscheer A, et al. Empagliflozin reduces oxidative stress through inhibition of the novel inflammation/NHE/Na/ROS-pathway in human endothelial cells [J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 146: 112515.
- 28 陈丽, 袁晓玲, 黄明月, 等. SGLT2 抑制剂恩格列净调控 Nrf2 信号及氧化应激减轻心肌缺血再灌注损伤 [J]. 山西医科大学学报, 2023, 54 (6): 754-760.
- 29 Goh FQ, Kong WKF, Wong RCC, et al. Cognitive Impairment in Heart Failure—A Review [J]. *Biology (Basel)*, 2022, 11 (2): 179.
- 30 纪立伟, 纪立农. 新型降糖药钠-葡萄糖共转运蛋白抑制剂的临床疗效 [J]. 中华糖尿病杂志, 2016, 8 (4): 253-256.
- 31 Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes [J]. *The New England journal of medicine*, 2019, 380 (4): 347-357.
- 32 Furtado RHM, Bonaca MP, Raz I, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and previous myocardial infarction subanalysis from the DECLARE-TIMI 58 trial [J]. *Circulation: An Official Journal of the American Heart Association*, 2019, 139 (22): 2516-2527.
- 33 汪俊逸, 徐子辉, 高凌. 钠-葡萄糖协同转运体 2 抑制剂改善糖尿病患者心血管疾病预后机制的研究进展 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2022, 30 (1): 137-140.
- 34 Jefferson AL, Beiser AS, Himali JJ, et al. Low cardiac index is associated with incident dementia and Alzheimer disease: the Framingham Heart Study [J]. *Circulation*, 2015, 131 (15): 1333-1339.
- 35 Schüller R, Seebeck N, Osterhoff MA, et al. VEGF and GLUT1 are highly heritable, inversely correlated and affected by dietary fat intake: Consequences for cognitive function in humans [J]. *Mol Metab*, 2018, 11: 129-136.
- 36 Gholami M, Coleman-Fuller N, Salehirad M, et al. Neuroprotective effects of sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT2) Inhibitors (gliflozins) on diabetes-induced neurodegeneration and neurotoxicity: a graphical review [J]. *Int J Prev Med*, 2024, 15: 28.