

# 新型降糖药物的降压作用

周子华<sup>1</sup>

**[摘要]** 高血压和糖尿病是引起心脑血管事件的主要危险因素,对于血压处于 130~139/80~89 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa)的糖尿病患者,根据指南血压应控制在 130/80 mmHg 以下,但直接处方降压药物尚缺乏指南支持。三类新型降糖药中,SGLT-2 抑制剂降压作用较明显,平均 24 h 动态收缩压/舒张压降低为 3.8/1.8 mmHg;GLP-1 受体激动剂仅降低收缩压,24 h 动态收缩压下降范围在 1.1~2.8 mmHg;DPP-4 抑制剂降压作用研究结果不一致。三类新型降糖药对血压的影响,临床医生在治疗糖尿病患者时应酌情考虑。

**[关键词]** 高血压;糖尿病;SGLT-2 抑制剂;GLP-1 受体激动剂;DPP-4 抑制剂;血压

**DOI:**10.13201/j.issn.1001-1439.2021.08.002

**[中图分类号]** R544.1 **[文献标志码]** C

## Antihypertensive effect of new hypoglycemic drugs

ZHOU Zihua

(Department of Cardiology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, 430022, China)

Corresponding author: ZHOU Zihua, E-mail: zhouzihua@hust.edu.cn

**Summary** Hypertension and diabetes are the major risk factors for cardiovascular and cerebrovascular events. For diabetes patients with blood pressure level 130-139/80-89 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa), the target blood pressure should be controlled below 130/80 mmHg, but direct prescribing antihypertensive drugs is still lack of guidance. Among the three new hypoglycemic drugs, SGLT-2 inhibitor has obvious antihypertensive effect, and the average 24-hour dynamic SBP/DBP decrease to 3.8/1.8 mmHg; GLP-1 receptor agonist only decrease SBP, and the decrease range of 24-hour dynamic SBP is 1.1-2.8 mmHg; The results of studies on the antihypertensive effect of DPP-4 inhibitors are inconsistent. Three new types of hypoglycemic agents affect blood pressure. Clinicians should take into consideration for the treatment of diabetic patients.

**Key words** hypertension; diabetes; SGLT-2 inhibitor; GLP-1 receptor agonist; DPP-4 inhibitor; blood pressure

高血压和糖尿病是最常见的心血管疾病和引起心脑血管事件的最常见危险因素。根据《中国心血管健康和疾病报告 2019》,2015 年我国 18 岁以上人群有 2.445 亿高血压患者,中国成年人糖尿病标化患病率为 10.9%、糖尿病前期的患病率是 35.7%。根据 ESC2019 糖尿病指南,糖尿病合并高血压的比例很高,60%以上的 2 型糖尿病合并高血压,对于合并糖尿病的高血压患者,建议将血压控制在 120~130/70~80 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa,65 岁以上的老年人将收缩压控制在 130~139 mmHg)<sup>[1]</sup>。我国高血压人群的血压控制率很低,即使按照<140/90 mmHg 的标准,2015 年中国高血压控制率仅 16.8%<sup>[2]</sup>。对于合并糖尿病的患者,推测高血压的达标率更低,加强糖尿病患者的血压控制更迫切和必要。另外,根据 AHA-ACC 2017 高血压指南血压分级<sup>[3]</sup>,推测我国有相当部分的糖尿病患者处于高血压阶段 1 (130~139/80~89 mmHg),也需要把血压控制在 130/80

mmHg 的目标水平以下,但这部分患者在我国尚不能诊断高血压,直接处方降压药物尚缺乏指南支持。

近 15 年来有几类新型降糖药物应用于临床,包括钠葡萄糖转运蛋白 2 (SGLT-2) 抑制剂、胰高血糖素样肽 1 (GLP-1) 受体激动剂和二肽基肽酶 4 (DPP-4) 抑制剂,这些药物除降糖作用外,临床证据显示在心血管保护上也有有益的作用,即使是在不合并糖尿病患者中也如此,特别是 SGLT-2 抑制剂和 GLP-1 受体激动剂,其降压作用也得到关注<sup>[4]</sup>。对于合并高血压的糖尿病患者在处方时需考虑,特别是血压处于 130~139/80~89 mmHg 区间的糖尿病患者。

### 1 SGLT-2 抑制剂

在肾小球,每天约滤出>100 g 的葡萄糖,约占每天能量摄入的 30%,但绝大部分在近曲小管通过 SGLT-1 和 2 重吸收,其中 SGLT-2 约占 85%,位于远端的 SGLT-1 约占 10%,健康状态下每日由尿排出的葡萄糖<5 g。但由于抑制 SGLT-2 会上调 SGLT-1 的水平,SGLT-2 抑制剂可每日从尿中排出葡萄糖约 70 g<sup>[4]</sup>。目前国内上市的 SGLT-2

<sup>1</sup>华中科技大学同济医学院附属协和医院心内科(武汉,430022)

通信作者:周子华,E-mail:zhouzihua@hust.edu.cn

抑制剂有达格列净、卡格列净、恩格列净等。

SGLT-2 抑制剂降低血压的最主要机制是利尿引起的血容量减少、排钠和降低体重。由于尿糖增加, SGLT-2 抑制剂可发挥渗透性利尿的作用, 使血容量减少; SGLT-2 抑制剂具有与袢利尿剂相似的将盐敏感性高血压变为非盐敏感性的作用; 另外使用 SGLT-2 抑制剂可在 24~52 周内将体重减轻 2~3 kg, 也有助于降压<sup>[4]</sup>。

目前将 SGLT-2 抑制剂的降压作用作为主要研究目的的随机临床对照实验(RCT)较少, 样本量也较小。SACRA 研究是在日本进行的一项 RCT, 研究了在现有降压药物的基础上, 使用恩格列净对血压的影响。该实验入选了 132 例成年未控制的 2 型糖尿病伴夜间高血压患者, 在接受包括血管紧张素受体阻滞剂在内的降压治疗的基础上, 随机分为 10 mg 恩格列净组和安慰剂组。第 12 周时, 与安慰剂组相比, 恩格列净组白天动态血压(下降 9.5/3.9 mmHg)、夜间动态血压(下降 4.3/1.6 mmHg)和 24 h 动态血压(下降 7.7/2.9 mmHg)均下降。与安慰剂相比, 诊室血压(8.6/2.0 mmHg)和家庭早间血压(8.1/3.4 mmHg)也有显著变化<sup>[5]</sup>。另一项 RCT 评估了达格列净对用肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)阻断剂后血压控制不良的糖尿病合并高血压患者血压的影响, 12 周后达格列净组(302 例)较对照组(311 例)诊室 SBP 下降 3.1 mmHg, 24 h 平均收缩压下降 2.9 mmHg<sup>[6]</sup>。在一项评价卡格列净对 2 型糖尿病和高血压患者血压早期影响的 RCT 中, 将患者随机分为卡格列净 100 mg 组(57 例)、卡格列净 300 mg 组(56 例)或安慰剂组(56 例), 在随机分组前、治疗第 1 天和 6 周后进行 24 h 动态血压监测。在 6 周时, 安慰剂调整后, 100 mg 卡格列净与基线相比, 显著降低白天的动态血压(4.0/2.2 mmHg); 300 mg 卡格列净显著降低 24 h 动态血压(4.9/2.9 mmHg)和白天动态血压(5.4/3.0 mmHg)<sup>[7]</sup>。一项荟萃分析纳入了 6 个以研究 SGLT2 抑制剂对 24 h 动态血压的影响的 RCT(2 型糖尿病患者, 2098 例), 发现 SGLT2 抑制剂显著降低 24 h 动态收缩压/舒张压 3.76/1.83 mmHg, 白天和夜间收缩压/舒张压也显著降低, 不同的 SGLT2 抑制剂均有降压效果<sup>[8]</sup>。

SGLT2 抑制剂不以血压为主要研究目标的 RCT 较多, 在这些 RCT 中选择了血压作为观察指标。一项荟萃分析纳入了对 43 个随机对照试验(22 528 例), 这些 RCT 评估了 SGLT2 抑制剂与安慰剂或其他类降糖药物对 2 型糖尿病患者相关临床参数的影响, 结果显示, 使用 SGLT-2 抑制剂治疗后血压显著降低, 收缩压/舒张压的加权平均差(与安慰剂或其他有效对照组相比)为 2.46/1.46 mmHg, 其中卡格列净可使收缩压/舒张压的

加权平均下降值为 2.23/2.23 mmHg、达格列净为 1.03/0.72 mmHg、恩格列净为 2.59/1.09 mmHg<sup>[9]</sup>。

目前所有的相关研究和荟萃分析都表明 SGLT-2 抑制剂对血压有有益的影响。降压幅度在不同的研究中不同, 取决于所选的对照和基线血压。值得注意的是在日本进行的 SACRA 研究显示了更大幅度的降压作用, 由于东亚人群主要以糖类提供能量, SGLT-2 抑制剂是否对亚洲人具有更强的降压效果值得研究。

## 2 GLP-1 受体激动剂

GLP-1 是一种天然的胰岛素分泌促进剂, 口服葡萄糖刺激神经内分泌肠 L 细胞分泌 GLP-1, GLP-1 以葡萄糖依赖的方式刺激胰岛  $\beta$  细胞释放胰岛素。GLP-1 最重要的“靶向”效应是增强葡萄糖刺激的胰岛素分泌、抑制胰高血糖素分泌、延迟胃排空以及中枢介导的对饱腹感和体重的调节。由于被 DPP-4 酶快速降解, GLP-1 的半衰期很短, 限制了其的临床应用<sup>[4]</sup>。GLP-1 受体激动剂是一种 GLP-1 类似物, 可以激活 GLP-1 受体, 但不被 DPP-4 酶降解。目前已有艾塞那肽、利拉鲁肽、贝那鲁肽、洛塞那肽、索玛鲁肽、阿必鲁肽、度拉糖肽等。

在动物实验中, GLP-1 降压的机制主要有血管和肾脏机制两种。一是 GLP-1 可诱导内皮依赖性的血管舒张, 该效应有剂量依赖性和可逆性。血管内皮细胞上的 GLP-1 受体激活后, 通过下游信号途径激活内皮一氧化氮合酶(eNOS), NO 产生增多<sup>[10]</sup>, 导致血管舒张、血压下降。另一种机制是 GLP-1 受体可通过利钠肽和近端肾小管上皮细胞 cAMP 依赖途径发挥利钠作用。另外, GLP-1 受体激动剂通过抑制食欲和延迟胃排空, 减轻体重, 这也可能是其降压机制之一<sup>[4]</sup>。

不同的 GLP-1 受体激动剂的降压强度稍有差异。EXSECEL 实验评估了艾塞那肽和安慰剂对照治疗 2 型糖尿病患者(14 752 例)的效果, 发现治疗 6 个月对收缩压/舒张压的影响是 -1.6/+0.3 mmHg<sup>[11]</sup>; LEADER 实验评估了利拉鲁肽对心血管病高危的 2 型糖尿病患者(9340 例)的作用, 治疗 36 个月后利拉鲁肽与安慰剂相比, 收缩压/舒张压较安慰剂多下降 1.2/0.6 mmHg<sup>[12]</sup>。最近的一项荟萃分析, 纳入了 178 项研究(97 238 例), 观察了 GLP-1 受体激动剂对 2 型糖尿病和肥胖患者血压和心率的影响, 发现 GLP-1 受体激动剂可降低收缩压 2.8 mmHg, 但升高心率约 10 次/min<sup>[13]</sup>。GLP-1 受体激动剂对舒张压影响较小。GLP-1 受体激动剂的降压作用似乎独立于其他降压药物, 而且不降低正常血压<sup>[4]</sup>。

### 3 DPP-4 抑制剂

DPP-4 是一种存在于多种细胞表面的多功能酶,可以灭活肠促胰岛素激素,包括 GLP-1 和抑胃肽(GIP)。DPP-4 抑制剂可阻断 DPP-4 酶,增加肠促胰素(GLP-1 和 GIP)水平,以葡萄糖依赖性方式抑制胰高血糖素释放,从而增加胰岛素分泌,减少胃排空,降低血糖水平<sup>[4]</sup>。目前国内上市的有西格列汀、维格列汀、沙格列汀、利格列汀、阿格列汀等。

DPP-4 抑制剂的降压机制可能与 GLP-1 受体激动剂类似,与内皮依赖性的血管舒张和肾脏排钠有关<sup>[4]</sup>。目前没有大规模的实验观察 DPP-4 抑制剂对血压的影响,已有的荟萃分析显示其降压作用存在一定的分歧。一项荟萃分析纳入了 15 项 RCT 的数据(5636 例),这些 RCT 报告了接受 DPP-4 抑制剂治疗的 2 型糖尿病患者的血压从基线到研究终点的变化,与安慰剂相比,DPP-4 抑制剂显著降低了收缩压/舒张压约 3.0/1.5 mmHg;而另一项荟萃分析得出 DPP-4 抑制剂对动脉血压的影响几乎是中性的结论<sup>[4]</sup>。最近的一项纳入了 178 项研究(97 238 例)的荟萃分析中,发现 DPP-4 抑制剂可降低收缩压约 1 mmHg<sup>[13]</sup>。

综上所述,在三类新型降糖药中,SGLT-2 抑制剂降压作用较明显,平均 24 h 动态收缩压/舒张压降低为 3.8/1.8 mmHg;GLP-1 受体激动剂降低收缩压,24 h 动态收缩压下降范围在 1.1~2.8 mmHg,不影响舒张压;DPP-4 抑制剂降压作用研究结果不一致。三类新型降糖药对血压的影响,临床医生在治疗糖尿病患者时酌情考虑。

#### 参考文献

- [1] Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD [J]. *Eur Heart J*, 2020 Jan 7, 41(2):255-323.
- [2] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南(2018 修订版)[J]. *中国心血管杂志*, 2019, 24(1): 24-56.
- [3] Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines[J]. *Hypertension*, 2018 Jun, 71(6):e13-e115.
- [4] Liakos CI, Papadopoulos DP, Sanidas EA, et al. Blood Pressure-Lowering Effect of Newer Antihyperglycemic Agents(SGLT-2 Inhibitors, GLP-1 Receptor Agonists, and DPP-4 Inhibitors) [J]. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2021 Mar, 21(2):123-137.
- [5] Kario K, Okada K, Kato M, et al. 24-hour blood pressure-lowering effect of an SGLT-2 inhibitor in patients with diabetes and uncontrolled nocturnal hypertension: results from the randomized, Placebo-Controlled SACRA Study[J]. *Circulation*, 2019, 139(18): 2089-2097.
- [6] Weber MA, Mansfield TA, Alessi F, et al. Effects of dapagliflozin on blood pressure in hypertensive diabetic patients on renin-angiotensin system blockade [J]. *Blood Press*, 2016, 25:93-103.
- [7] Townsend RR, Machin I, Ren J, et al. Reductions in mean 24-hour ambulatory blood pressure after 6-week treatment with canagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension[J]. *J Clin Hypertens(Greenwich)*, 2016, 18(1):43-52.
- [8] Baker WL, Buckley LF, Kelly MS, et al. Effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on 24-hour ambulatory blood pressure: a systematic review and metaanalysis [J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6: e005686.
- [9] Mazidi M, Rezaie P, Gao HK, Kengne AP. Effect of sodiumglucose cotransport-2 inhibitors on blood pressure in people with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of 43 randomized control trials with 22 528 patients[J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6: e00407.
- [10] Thomas Nyström, Mark K Gutniak, Qimin Zhang, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 on endothelial function in type 2 diabetes patients with stable coronary artery disease [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2004 Dec, 287(6):E1209-15.
- [11] Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(13): 1228-399.
- [12] Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(4):311-22.
- [13] Maringwa J, Sardu ML, Hang Y, et al. Characterizing Effects of Antidiabetic Drugs on Heart Rate, Systolic and Diastolic Blood Pressure[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2021 Jun, 109(6):1583-1592.

(收稿日期:2021-07-16)