

DOI:10.3724/SP.J.1008.2011.00435

钠-葡萄糖共转运体抑制剂在糖尿病治疗中的价值

张志佳, 曲 伸*

同济大学医学院附属上海第十人民医院内分泌科, 上海 200072

[摘要] 钠-葡萄糖共转运体(sodium glucose co-transporter, SGLT)是葡萄糖吸收的载体之一,通过抑制其活性可抑制葡萄糖的重吸收。人体内主要存在 SGLT1 及 SGLT2 两种载体,由于 SGLT2 分布的特异性及重吸收葡萄糖的高效性, SGLT2 抑制剂成为葡萄糖治疗的新途径。大量的动物实验及临床研究发现 SGLT2 抑制剂能显著降低血糖、减轻体质量,但是目前关于 SGLT2 的临床研究还比较局限,仍面临着安全性、有效性及适应证方面的问题,尚待进一步探讨。

[关键词] 钠-葡萄糖共转运体; 钠-葡萄糖共转运体 2 抑制剂; 糖尿病

[中图分类号] R 587.1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2011)04-0435-04

Na⁺-glucose cotransporter inhibitor for treatment of diabetes

ZHANG Zhi-jia, QU Shen*

Department of Endocrinology, Tenth People's Hospital of Shanghai, Tongji University School of Medicine, Shanghai 200072, China

[Abstract] Sodium glucose co-transporter (SGLT) is one of the transporters responsible for the resorption of glucose, and inhibition of its activity can decrease the resorption of glucose. Human SGLT is mainly composed of SGLT1 and SGLT2. Due to the specific distribution and the high efficiency of SGLT2, SGLT2 inhibitor is a potential new strategy for treatment diabetes. Abundant animal experiments and clinical trails have found that SGLT2 inhibitor can greatly lower the blood glucose and help to lose weights. However, the current researches about SGLT2 inhibitor are still very limited both in depth and in breadth; problems concerning the safety, efficacy and indication of SGLT2 inhibitor still need to be further studied.

[Key words] sodium glucose co-transporter; sodium glucose co-transporter-2 inhibitor; diabetes mellitus

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2011, 32(4):435-438]

最新流行病学资料显示,中国糖尿病患病率已达 9.7%,糖尿病患者达 9 200 万,另外有 1.5 亿人处于糖尿病前期^[1]。药物治疗是目前临床治疗糖尿病的主要手段,随着对糖尿病认识的不断深入,新的糖尿病治疗药物在不断研发之中。近年来不断有新的药物出现,作用机制和靶点都不尽相同,给临床医师和患者提供了更多的选择。糖尿病治疗药物要求有效、安全和长效,在降低血糖的同时不影响 B 细胞的功能。由于钠-葡萄糖共转运体(sodium glucose co-transporter, SGLT)在尿糖重吸收中的重要作用和对血糖的影响,其抑制剂被用于降低血糖成为可能,作为药物的开发也进入了临床研究阶段。本文主要综述了该类药物的作用机制和临床生物学功能。

1 SGLT 的生物学作用和对血糖的调节作用

1.1 SGLT 的结构及生物学功能 人体在正常情况下经肾小球滤过的葡萄糖几乎全部在近曲小管被重吸收。作为一种水溶性分子,葡萄糖的跨膜运输需要特异性载体的协助。

在近曲小管刷状缘,葡萄糖通过细胞膜上特异载体 SGLT 逆浓度进入上皮细胞内,再通过上皮细胞基底膜上的葡萄糖转运载体 2(GLUT2)顺浓度差进入血液循环,从而完成葡萄糖的重吸收过程。

人体内 SGLT 是由人类 SLC 基因家族编码的膜蛋白,目前超过 59%的氨基酸序列已经确认,其二级结构是一种多次跨膜的糖蛋白,其 N 端及 C 端位于细胞外,通过 C 端与细胞外液内的葡萄糖结合对葡萄糖进行重吸收。在肾脏近曲小管中有两种 SGLT 参与葡萄糖的重吸收,分别是高特异性/低效能的 SGLT1 和低特异性/高效能的 SGLT2。SGLT2 主要分布于近曲小管的 S1 段,有较强的葡萄糖吸收能力,近曲小管内 90%左右的葡萄糖通过 SGLT2 被重吸收。SGLT1 位于近曲小管 S3 段,高度选择性吸收小管液中残留的葡萄糖。由于 SGLT2 和 SGLT1 的共同作用使原尿中的葡萄糖几乎完全被重吸收。SGLT2 的分布有较高特异性,目前研究发现只有肾脏近曲小管上皮细胞膜上有 SGLT2,而 SGLT1 则在胃肠道、肺、骨骼肌、心肌及脑等组织内均有发现^[2]。

[收稿日期] 2010-08-05

[接受日期] 2011-01-05

[作者简介] 张志佳, 硕士. E-mail: zhangzhijia0504@163.com

* 通信作者(Corresponding author). Tel: 021-66301004, E-mail: qushencn@hotmail.com

1.2 SGLT2对血糖的调节作用 在糖尿病患者中,高水平的血糖缩小了血液与间质之间的葡萄糖浓度差,降低了葡萄糖浓度依赖性的弥散过程,引起葡萄糖重吸收障碍,因此,糖尿病患者SGLT2基因表达增加以适应体内高血糖的改变,对维持肾小管对葡萄糖的重吸收有重要作用。多项研究发现糖尿病动物模型体内SGLT2在肾小管近端上皮细胞膜上的表达明显增加,并认为SGLT2的含量与血糖水平有关^[3]。Freitas等^[4]发现在糖尿病小鼠肾皮质内SGLT2基因表达水平明显增高,同时发现肝细胞核因子(hepatocyte nuclear factor-1, HNF-1)的表达及结合活性明显升高,认为高血糖介导的SGLT2表达增加是通过增加HNF-1表达水平及提高其与SGLT2基因的启动子结合活性引起的。应用SGLT抑制剂治疗后小鼠血糖水平降低,SGLT2含量恢复到正常水平,认为SGLT抑制剂可以逆转SGLT2基因表达。此外,其他转录因子及血管紧张素等因子可能也参与了SGLT2基因表达的调控。

2 SGLT2抑制剂在糖尿病治疗中的作用

2.1 SGLT抑制剂概述 SGLT1为钠葡萄糖共转运体基因(SLC5A)-1的编码产物,研究发现人类SLC5A-1的突变与家族性葡萄糖-半乳糖吸收不良综合征有关,可引起致死性腹泻及营养不良,因此,SGLT1抑制剂不能用于糖尿病治疗。SGLT2的编码基因SLC5A-2位于染色体16p11.2,目前已发现有多种SLC5A-2基因突变,可引起家族性糖尿,无其他不适症状^[5],因此,选择性SGLT2抑制剂可用于糖尿病的治疗。

根皮苷(phlorizin)是第一个被发现及应用的SGLT抑制剂,存在于多种植物中,然而由于其SGLT的非选择性及生物不稳定性限制了在糖尿病治疗中的应用。此外,根皮苷分子上的配基在葡萄糖苷酶作用下分解后有抑制葡萄糖转运蛋白(glucose transporters, GLUTs)的可能,因此可抑制多种组织对葡萄糖的摄取。研究者通过改变根皮苷的分子结构,得到了具有较高SGLT2选择性及生物学稳定性的SGLT2抑制剂,目前这类药品主要分为两类:O-葡萄糖苷SGLT2抑制剂和C-葡萄糖苷SGLT2抑制剂,这两类药物都已进入临床试验阶段,其中研究较多的有sergliflozin和dapagliflozin。它们具有较高的SGLT2选择性且在体内有较高生物学稳定性,具有潜在的治疗糖尿病价值^[6]。

SGLT2抑制剂可能通过抑制SGLT2活性,减少肾脏对葡萄糖的重吸收,从而降低血糖;尿糖的流失增加了机体的能量消耗,因此可能还可以减轻体质量;其降糖作用是通过增加葡萄糖排泄实现的,而对胰岛素的分泌无明显影响,因此是一种非胰岛素依赖性的降血糖药物^[7]。尿中葡萄糖含量增加产生较高的渗透压,可减少远曲小管及肾集合管对尿液的浓缩,从而有一定的利尿作用,可能引起血压下降及体质量减轻,这一作用在糖尿病合并高血压患者中有重要意义^[8]。

2.2 动物实验研究证据 动物实验证实,SGLT2抑制剂增

加尿糖排出,降低血糖水平,降低动物体质量,改善肝脏脂肪代谢,抑制肝糖原输出,保护受损的胰岛细胞,促进胰岛细胞功能恢复^[9]。

自从发现SGLT2抑制剂能减少肾脏对尿糖重吸收,从而降低血糖浓度,研究者对多种SGLT2抑制剂进行了动物实验,明确了SGLT2的降糖作用,探讨了其药理学作用及药效学问题。Fujimori等^[10]用remogliflozin etabonate喂养不同糖尿病啮齿类动物模型,发现其通过剂量依赖性作用增加尿糖排泄,降低血糖,长期治疗后空腹血糖水平及糖化血红蛋白明显降低,同时改善了高胰岛素血症、高三酰甘油血症及胰岛素抵抗。与格列齐特相比,remogliflozin etabonate能降低糖负荷后的血糖浓度而不影响胰岛素分泌,对链脲霉素介导的糖尿病模型也有降糖作用,其降糖效力与糖尿病的严重程度正相关^[11]。

Dapagliflozin是C-葡萄糖苷类SGLT2抑制剂的代表药物,也是目前研究最多的SGLT2抑制剂。Han等^[12]通过对糖尿病大鼠研究发现在给予dapagliflozin口服6h后,大鼠尿糖排泄明显增加,血糖水平显著下降,并与药物剂量明显相关。长期给予该药物后,餐后血糖、空腹血糖及糖化血红蛋白均明显降低,增强了肝脏组织对胰岛素的敏感性,肝脏葡萄糖利用增加而肝糖输出减少,而对骨骼肌及脂肪组织胰岛素敏感性无明显影响,同时发现dapagliflozin对糖尿病大鼠的体质量无明显影响。但目前关于dapagliflozin对体质量的影响尚有争论,认为可能与饮食及其他因素有关。

2.3 临床研究证据及应用前景 目前已经有多种选择性SGLT2抑制剂进入临床试验阶段,其中以dapagliflozin的临床研究最多最广。Komorowski等^[13]通过给予健康人不同剂量的dapagliflozin,研究药物的药效学及药代动力学特征,发现药物半衰期约为17h,血药浓度与口服剂量有关,且尿糖含量呈明显剂量依赖性,同时发现约20~50mg剂量可在24h内产生最大SGLT2抑制效应,认为dapagliflozin可通过一日一次的口服给药方式降低血糖。该研究者给予2型糖尿病患者不同剂量dapagliflozin及安慰剂14d对比研究发现,与安慰剂组相比,dapagliflozin治疗组尿糖含量呈剂量依赖性增加,空腹血糖明显降低,口服葡萄糖耐受试验明显改善^[14]。

List等^[15]对348例2型糖尿病患者进行多中心随机双盲安慰剂对照的前瞻性研究,发现经过12周的dapagliflozin治疗能显著降低患者糖化血红蛋白、空腹血糖及餐后血糖水平,空腹血糖水平呈明显剂量依赖性,而餐后血糖水平与药物剂量无明显相关性;此外,dapagliflozin还表现出一定程度的利尿及降低体质量作用,有助于糖尿病合并高血压的治疗,低血糖及泌尿系统感染发生率与二甲双胍相比差异无统计学意义;生殖道感染发生率为2%~7%,明显高于二甲双胍,可能与局部葡萄糖含量较高容易引起感染有关。该试验的研究对象是C肽>1.0ng/ml、肾功能尚可的患者,缺乏对晚期糖尿病患者的研究。Wilding等^[16]对71例大剂量胰岛素联合口服降糖药不能良好控制血糖水平的糖尿病患者给

予增加 dapagliflozin 治疗后,发现患者的糖化血红蛋白、餐后血糖及空腹血糖较前明显降低,体质量较前降低 4.3~4.5 kg,明显高于对照组的 1.9 kg;可能由于尿糖浓度升高引起的渗透性利尿作用,治疗组发生 1 例肾前性氮质血症;治疗组发生 5 例生殖道感染,而对照组只有 1 例;低血糖等其他不良反应两组之间无明显差异,因此认为对于大剂量胰岛素联合胰岛素增敏药治疗而自身胰岛素水平降低大于 50% 的 2 型糖尿病患者,联合应用 dapagliflozin 能明显改善体质量及血糖控制水平。

Ferrannini 等^[17]进行了一项 24 周随机双盲安慰剂对照的 dapagliflozin 的三期临床试验,对糖化血红蛋白水平在 7%~10% 的 485 例新诊断的 2 型糖尿病分别给予安慰剂或每天一次(早晨或夜晚)2.5 mg、5 mg 或 10 mg 的 dapagliflozin 治疗,对糖化血红蛋白水平在 10.1%~12% 的 73 例患者给予每天一次(早晨)5 mg 或 10 mg 的 dapagliflozin 治疗。24 周后与安慰剂组对比发现 dapagliflozin 治疗组患者糖化血红蛋白水平明显降低,没有低血糖事件发生,主要不良反应是泌尿生殖道感染,因此认为 dapagliflozin 可用于 2 型糖尿病治疗的新选择。

3 SGLT2 抑制剂治疗糖尿病的临床优势

选择性 SGLT2 抑制剂作为一种潜在的糖尿病治疗药物,目前认为有着独特的临床优势。首先这类药物可能减轻患者体质量,有助于血糖的控制,特别是对于胰岛素治疗的 2 型糖尿病患者。Zhang 等^[18]对处于糖尿病早期的患者给予 dapagliflozin 单独治疗,对处于糖尿病晚期的患者给予 dapagliflozin、胰岛素及胰岛素增敏剂联合治疗,发现 dapagliflozin 对处于不同阶段的糖尿病患者都能降低体质量,治疗组早期糖尿病阶段的患者体质量平均降低 2.0~2.5 kg,晚期糖尿病患者体质量平均下降 4.3~5.05 kg,明显高于对照组的 0.95 kg 和 1.55 kg。体质量的降低对降低 2 型糖尿病患者心血管危险因素及死亡有着重要的意义。

此类药物的另一优势就是不依赖胰岛素的降糖机制,是通过尿糖的排泄达到降糖的目的,不影响胰岛素的分泌及组织对胰岛素的敏感性,与其他经典降糖药物合用可更好控制血糖,且不增加严重的不良反应。Bailey 等^[19]对 546 例二甲双胍治疗血糖控制不佳的 2 型糖尿病患者给予安慰剂或 dapagliflozin 治疗 24 周后发现,dapagliflozin 治疗的患者其糖化血红蛋白较安慰剂组明显降低,低血糖的发生率为 2%~4%,与对照组无明显差异,泌尿生殖道感染发生率为 8%~13%,明显高于对照组的 5%,这可能与泌尿生殖道中葡萄糖浓度升高有关。

4 问题和展望

选择性 SGLT2 抑制剂在糖尿病治疗的动物实验及临床试验中取得了一定成果,特别是 dapagliflozin,然而关于 SGLT2 抑制剂应用于临床治疗仍存在一定问题。首先是安全性问题,虽然目前诸多实验结果表明 SGLT2 抑制剂的主要不良反应是泌尿系统及生殖系统影响,无明显其他不良反

应,但是目前研究时间比较短,长期应用 SGLT2 抑制剂的安全性仍需警惕,特别是 SGLT2 抑制剂是否影响机体对葡萄糖的吸收利用及体内其他组织对葡萄糖的摄取。其次是 SGLT2 抑制剂的作用机制,除了抑制肾小管对葡萄糖重吸收外是否还存在其他影响葡萄糖代谢的因素,与其他降糖药合用是否有协同作用等。SGLT2 抑制剂治疗的适应证仍需进一步研究,目前有关的临床试验主要针对肥胖者,而对低体重者的应用是否受限目前尚不清楚。同时长期大量尿糖对肾功能的影响目前尚不清楚,SGLT2 抑制剂的应用还需进一步研究。

[参考文献]

- [1] Yang W, Lu J, Weng J, Jia W, Ji L, Xiao J, et al. Prevalence of diabetes among men and women in China[J]. *N Engl J Med*, 2010, 362:1090-1101.
- [2] Wright E M, Hirayama B A, Loo D F. Active sugar transport in health and disease[J]. *J Intern Med*, 2007, 261:32-43.
- [3] Tabatabai N M, Sharma M, Blumenthal S S, Petering D H. Enhanced expressions of sodium-glucose cotransporters in the kidneys of diabetic Zucker rats[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2009, 83:e27-e30.
- [4] Freitas H S, Anh G F, Melo K F, Okamoto M M, Oliveira-Souza M, Bordin S, et al. Na⁺-glucose transporter-2 messenger ribonucleic acid expression in kidney of diabetic rats correlates with glycemic levels: involvement of hepatocyte nuclear factor-1alpha expression and activity[J]. *Endocrinology*, 2008, 149:717-724.
- [5] Calado J, Sznajder Y, Metzger D, Rita A, Hogan M C, Kattamis A, et al. Twenty-one additional cases of familial renal glucosuria: absence of genetic heterogeneity, high prevalence of private mutations and further evidence of volume depletion[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2008, 23:3874-3879.
- [6] Washburn W N. Development of the renal glucose reabsorption inhibitors: a new mechanism for the pharmacotherapy of diabetes mellitus type 2[J]. *J Med Chem*, 2009, 52:1785-1794.
- [7] Katsuno K, Fujimori Y, Takemura Y, Hiratochi M, Itoh F, Komatsu Y, et al. Sergliflozin, a novel selective inhibitor of low-affinity sodium glucose cotransporter (SGLT2), validates the critical role of SGLT2 in renal glucose reabsorption and modulates plasma glucose level [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2007, 320:323-330.
- [8] Calado J. Dapagliflozin, an oral sodium glucose cotransporter type 2 inhibitor for the treatment of type 2 diabetes mellitus [J]. *IDrugs*, 2009, 12:785-798.
- [9] Katsuno K, Fujimori Y, Ishikawa-Takemura Y, Isaji M. Long-term treatment with sergliflozin estabonate improves disturbed glucose metabolism in KK-A(y) mice[J]. *Eur J Pharmacol*, 2009, 618(1-3):98-104.
- [10] Fujimori Y, Katsuno K, Nakashima I, Ishikawa-Takemura Y, Fujikura H, Isaji M. Remogliflozin etabonate, in a novel category of selective low-affinity sodium glucose cotransporter (SGLT2) inhibitors, exhibits antidiabetic efficacy in rodent models[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2008, 327:268-276.
- [11] Fujimori Y, Katsuno K, Ojima K, Nakashima I, Nakano S, Ish-

- ikawa-Takemura Y, et al. Sertigliflozin etabonate, a selective SGLT2 inhibitor, improves glycemic control in streptozotocin-induced diabetic rats and Zucker fatty rats[J]. *Eur J Pharmacol*, 2009, 609(1-3): 148-154.
- [12] Han S, Hagan D L, Taylor J R, Xin L, Meng W, Biller S A, et al. Dapagliflozin, a selective SGLT2 inhibitor, improves glucose homeostasis in normal and diabetic rats[J]. *Diabetes*, 2008, 57: 1723-1729.
- [13] Komoroski B, Vachharajani N, Boulton D, Kornhauser D, Gerald M, Li L, et al. Dapagliflozin, a novel SGLT2 inhibitor, induces dose-dependent glucosuria in healthy subjects[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2009, 85: 520-526.
- [14] Komoroski B, Vachharajani N, Feng Y, Li L, Kornhauser D, Pfister M. Dapagliflozin, a novel, selective SGLT2 inhibitor, improved glycemic control over 2 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2009, 85: 513-519.
- [15] List J F, Woo V, Morales E, Tang W, Fiedorek F T. Sodium-glucose cotransport inhibition with dapagliflozin in type 2 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2009, 32: 650-657.
- [16] Wilding J P, Norwood P, T'joen C, Bastien A, List J F, Fiedorek F T. A study of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes receiving high doses of insulin plus insulin sensitizers: applicability of a novel insulin-independent treatment[J]. *Diabetes Care*, 2009, 32: 1656-1662.
- [17] Ferrannini E, Ramos S J, Salsali A, Tang W, List J F. Dapagliflozin monotherapy in type 2 diabetic patients with inadequate glycemic control by diet and exercise: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Diabetes Care*, 2010, 33: 2217-2224.
- [18] Zhang L, Feng Y, List J, Kasichayanula S, Pfister M. Dapagliflozin treatment in patients with different stages of type 2 diabetes mellitus: effects on glycaemic control and body weight[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2010, 12: 510-516.
- [19] Bailey C J, Gross J L, Pieters A, Bastien A, List J F. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2010, 375: 2223-2233.

[本文编辑] 孙 岩

· 消 息 ·

《军医大学学报(英文版)》征稿、征订启事

《军医大学学报(英文版)》(*Journal of Medical Colleges of PLA*)是由第二、三、四军医大学及南方医科大学(原第一军医大学)共同主办、国内外公开发行的(CN 31-1002/R, ISSN 1000-1948)的高级医药学综合性英文学术刊物,1986年6月创刊。本刊主要报道基础、临床、预防、军事医学、药理学和中国医学等领域的最新科研成果、新理论、新技术和新方法。辟有专家论坛、基础研究、临床研究、经验交流、短篇报道、个案报告等栏目。

本刊为中国英文版科技论文统计源期刊,并被纳入中国期刊网、万方数据库和中文科技期刊数据库等国内所有重要检索系统,已被美国《化学文摘》(CA)、俄罗斯《文摘杂志》(VINITI Abstract Journal)和波兰《哥白尼索引》(IC)等国际知名检索系统收录,期刊全文已进入爱思唯尔(Elsevier)科技出版集团所属的 ScienceDirect 全文数据库(<http://www.elsevier.com/locate/jmcpla>)。

为了弘扬科研创新精神,推动医学事业发展,促进海内外学术交流,本刊面向全国和海外作者征稿。

来稿要求:来稿请附中文的文题、作者姓名、单位名称及较详细的中文摘要和3~8个关键词,参考文献放在文末。来稿务必写清个人通讯地址及联系电话,编辑部在接到稿件30日内通知作者稿件是否被采用。

刊发周期:由全国相关学科领域的知名专家和权威人士进行审稿,对审稿通过的论文2~6个月内安排刊出。国家、省部级基金资助和重点攻关项目稿件优先发表。

本刊为双月刊,A4开本,80g铜版纸彩色印刷,每期定价15元,全年90元。可在当地邮局订阅(邮发代号4-725),漏订者可来函本刊编辑部办理邮购。

地 址:上海市翔殷路800号《军医大学学报(英文版)》编辑部,邮编:200433

联系人:徐 佳

电 话:021-81870788 转 818 分机

E-mail: jydxxb@yahoo.com.cn