

# 钠-葡萄糖协同转运体2抑制剂坎格列净的研究进展

李桂<sup>1\*</sup>,董松涛<sup>2</sup>,董占军<sup>1#</sup>(1.河北省人民医院药学部,石家庄 050057;2.中国医科大学药学院,沈阳 110000)

中图分类号 R977.1\*5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)23-3305-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.23.38

**摘要** 目的:了解钠-葡萄糖协同转运体2抑制剂坎格列净的药理学、药效学和药物联用研究进展,以期为临床治疗2型糖尿病提供参考。方法:查阅近年来国内外相关文献,对坎格列净的药理学、药效学和药物联用的情况进行归纳和总结。结果与结论:坎格列净对2型糖尿病患者的疗效主要通过其对肾糖阈、尿糖排泄、血糖水平、体质量和胰岛素抵抗的影响实现。2型糖尿病患者给予坎格列净单药治疗后,其糖化血红蛋白、空腹血糖、餐后2h血糖水平和体质量等方面均明显降低;坎格列净联用二甲双胍、胰岛素,或者与二甲双胍和磺脲类药物三药联用均显示出协同增效作用。坎格列净主要的不良反应为高钾血症和生殖道霉菌感染,但发生率较低,安全性较高。坎格列净为2型糖尿病的治疗提供了新的思路 and 选择。

**关键词** 坎格列净;2型糖尿病;钠-葡萄糖协同转运体2;血糖

2型糖尿病是一种以胰岛素调控葡萄糖能力下降(胰岛素抵抗)伴随胰岛B细胞功能缺陷导致胰岛素分泌减少为显著生理学特征的慢性疾病<sup>[1]</sup>。我国糖尿病的发病率约为9.7%,其发病率与病死率均呈逐年升高的趋势,已成为治疗费用最昂贵的疾病之一<sup>[2-3]</sup>。对糖尿病患者的血糖控制是防止其发生糖尿病并发症的关键,降糖药物的选择和使用是糖尿病治疗的重点。目前,临床使用的降糖药物主要为双胍类和噻唑烷二酮类胰岛素增敏剂、磺脲类和胰高血糖素类似物促胰岛素释放剂以及胰岛素等,这些药物的降糖靶点遍布糖尿病病理过

程的各个方面<sup>[4]</sup>。尽管如此,仅不足50%的2型糖尿病患者接受药物治疗后可达到预期的血糖指标,而治疗药物带来的胰岛B细胞损伤、体质量增加和低血糖等不良反应限制了其临床应用<sup>[5-6]</sup>。

钠-葡萄糖协同转运体2(SGLT2)抑制剂的出现为2型糖尿病患者的血糖控制提供了一条新的思路。人体尿液中的葡萄糖被存在于肾小管近端的SGLT2和肾小管远端的SGLT1吸收。SGLT2抑制剂主要通过减少葡萄糖的重吸收和增加排泄实现降糖,还可加强葡萄糖代谢使患者体内热量得到释放,达到控制体质量的目的。

*Opin Hematol*, 2009, 16(1): 41-47.

- [10] Yang D, Chertov O, Oppenheim JJ. Participation of mammalian defensins and cathelicidins in anti-microbial immunity: receptors and activities of human defensins and cathelicidin (LL-37)[J]. *J Leukoc Biol*, 2001, 69(5): 691-697.
- [11] Chen X, Niyonsaba F, Ushio H, et al. Synergistic effect of antibacterial agents human beta-defensins, cathelicidin LL-37 and lysozyme against *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli*[J]. *J Dermatol Sci*, 2005, 40(2): 123-132.
- [12] Dürr UH, Sudheendra US, Ramamoorthy A. LL-37, the only human member of the cathelicidin family of antimicrobial peptides[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2006, 1758(9): 1408-1425.
- [13] Ito T, Katayama Y, Hiramatsu K. Cloning and nucleotide sequence determination of the entire mec DNA of pre-methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* N315[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 1999, 43(6): 1449-1458.
- [14] Liu B, Huang H, Yang Z, et al. Design of novel antimicrobial peptide dimer analogues with enhanced antimicro-

bial activity in vitro and in vivo by intermolecular triazole bridge strategy[J]. *Peptides*, 2017, 88: 115-125.

- [15] Wiesner J, Vilcinskis A. Antimicrobial peptides: the ancient arm of the human immune system[J]. *Virulence*, 2010, 1(5): 440-464.
- [16] Srivastava S, Kumar A, Tripathi AK, et al. Modulation of anti-endotoxin property of Temporin L by minor amino acid substitution in identified phenylalanine zipper sequence [J]. *Biochem J*, 2016, 473(21): 4045-4062.
- [17] Mulder KC, de Lima LA, Aguiar PS, et al. Production of a modified peptide clavanin in *Pichia pastoris*: cloning, expression, purification and in vitro activities[J]. *AMB Express*, 2015, 5(1): 129.
- [18] Fritz JH, Brunner S, Birnstiel ML, et al. The artificial antimicrobial peptide KLKLLLLLKLK induces predominantly a TH2-type immune response to co-injected antigens[J]. *Vaccine*, 2004, 22(25/26): 3274-3284.
- [19] Zhao XP, He SW, Yue B, et al. Molecular characterization, expression analysis, and bactericidal activity of the derivative peptides of TFPI-1 and TFPI-2 in half-smooth tongue sole, *Cynoglossus semilaevis*[J]. *Fish Shellfish Immunol*, 2016, 58: 563-571.

\* 主管药师。研究方向:临床药学。电话:0311-85988604。E-mail: 1911734345@qq.com

# 通信作者:主任药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:0311-85988604。E-mail: 13313213656@126.com

(收稿日期:2017-03-13 修回日期:2017-04-21)

(编辑:陶婷婷)

坎格列净是美国FDA批准的首款SGLT2抑制剂,国内的研究集中在其药动学、药效学和药物联用等方面,对其降糖的分子机制阐述不足<sup>[7-8]</sup>。鉴于此,笔者查阅近年来国内外相关文献,拟对坎格列净药动学、药效学和药物联用的研究进行归纳和总结,以期为该药的临床应用提供参考。

## 1 药动学

研究显示,坎格列净的绝对生物利用度为65%,最大血药浓度( $c_{max}$ )和药时曲线下面积(AUC)呈现剂量依赖性,而半衰期( $t_{1/2}$ , 14~16 h)和达峰时间( $t_{max}$ , 1.5~2 h)并不呈现剂量依赖性,患者在服药的第4~5天达到稳态血药浓度<sup>[9-10]</sup>。Mamidi RN等<sup>[11]</sup>研究发现,患者服用坎格列净300 mg并摄入高脂肪餐(300 mg),并不影响其 $c_{max}$ 和AUC,提示高脂肪餐对于坎格列净的药动学并未产生影响。未使用过坎格列净的初始治疗患者的推荐剂量为100 mg/d,耐药性较强或血糖控制不理想的患者可使用300 mg/d的剂量。由于坎格列净对于食物的延迟吸收作用,受试者餐后血糖降低明显,故推荐患者在每日第一餐餐前服用<sup>[12]</sup>。

坎格列净与血浆蛋白的结合率高达98.3%~99.2%,血药浓度可达到200~20 000 ng/mL,主要与血清蛋白结合,并不会影响血药浓度<sup>[13]</sup>。坎格列净的高血浆蛋白结合率可能与高脂肪食物不影响其药动学相关参数有关:食物与药物同时被吸收后,坎格列净因其高结合率与血浆蛋白优先结合,食物很难影响其药动学过程。但这一结果还需进一步的研究证实。坎格列净的平均稳态分布容积( $V_{ss}$ )达83.5 L,高于人体体液体积(42 L),佐证了其高结合率从而使其达到人体的高分布率<sup>[9]</sup>。

坎格列净主要通过O-葡萄糖醛酸结合酶(UGT1A9和UGT2B4)代谢,少部分经过细胞色素P<sub>450</sub>(CYP)3A4代谢,且其代谢产物对SGLT1与SGLT2无抑制作用。由于坎格列净在血浆中的高结合率,其血浆中的相关代谢产物较低,原药浓度可达口服剂量的60%<sup>[9,11]</sup>。单次给予坎格列净后,可在粪便中检测到约41.5%的原型药物、7.0%的羟基化产物和3.2%的氧化代谢产物;在尿液中检测到约30.5%的羟基化代谢产物和低于1%的原型药物。健康受试者中坎格列净的系统清除率为12.2 L/h,低于肝内血液循环量(87 L/h),100~300 mg坎格列净剂量的肾清除率为1.30~1.55 mL/min,肝肠循环对坎格列净的影响可忽略不计<sup>[14]</sup>。Devineni D等<sup>[10]</sup>的研究纳入轻、中度肝损伤患者及轻、中、重度肾损伤患者,发现轻、中度肝损伤对坎格列净的药动学并无影响;而随着肾损伤程度的加重,坎格列净肾糖阈(RTG)减小、尿糖排泄(UGE)增加,可理解为肾损伤增加了该药的暴露量。

## 2 药效学

### 2.1 坎格列净对2型糖尿病患者RTG与UGE的影响

Devineni D等<sup>[15]</sup>的研究发现,健康受试者服用坎格列净后,其UGE呈现剂量依赖性地增加,当剂量超过200 mg后其UGE也达到最大值(70 g/d)。Sha S等<sup>[16]</sup>的研究显示,当坎格列净剂量>200 mg时,健康受试者的RTG达到最大值(约40~60 mg/dL)。对于2型糖尿病患者的研究显示,其UGE的变化水平同样与坎格列净剂量呈相关性:坎格列净剂量 $\geq$ 100 mg时,UGE约为80~120 g/d;2型糖尿病患者的RTG约为240 mg/dL(远高于健康人群的180~200 mg/dL),口服坎格列净后,其RTG水平可降至70~90 mg/dL<sup>[16-17]</sup>。

### 2.2 坎格列净对2型糖尿病患者血糖水平的影响

2型糖尿病患者和健康受试者给予坎格列净后,血糖均有一定程度降低,可能与坎格列净可抑制存在于肠道的SGLT1有关<sup>[18]</sup>。SGLT1被抑制后,食物中的葡萄糖转运程度亦降低,造成机体餐后血糖下降的现象。健康受试者口服坎格列净后,其空腹血糖和餐后血糖均未明显降低,而2型糖尿病患者均出现明显的血糖降低现象<sup>[19]</sup>。此现象可能与糖尿病患者机体的RTG水平较健康人群高,坎格列净对其更为敏感,降糖作用更显著有关,但其具体机制尚需进一步研究。

### 2.3 坎格列净对2型糖尿病患者体质量的影响

2型糖尿病患者服用坎格列净后的UGE水平可使患者体内的能量多消耗320~480 kcal/d(1 kcal=4.186 kJ)。Partley R等<sup>[20]</sup>的研究发现,2型糖尿病患者服用坎格列净后其体质量减轻部分近67%为脂肪。

### 2.4 坎格列净对2型糖尿病患者胰岛素抵抗的影响

坎格列净未将胰岛细胞作为其靶点细胞,但患者持续服用坎格列净后显示胰岛细胞功能得到了一定程度的改善,且可持续6~12个月<sup>[21]</sup>。相关药效学分析模型的研究发现,坎格列净能在一定程度上改善患者的胰岛素抵抗水平,增强其胰岛素敏感性,但差异并无统计学意义( $P>0.05$ )<sup>[22]</sup>。该结果可能与坎格列净能减轻胰岛细胞负担有关。

## 3 临床应用

### 3.1 坎格列净单药治疗

Stenlof K等<sup>[23]</sup>关于坎格列净为期26周的随机、双盲及安慰剂对照研究纳入584例血糖经运动和饮食控制不佳的2型糖尿病患者,分别给予坎格列净100、300 mg和安慰剂,qd,疗程均为26周。结果显示,与安慰剂组相比,坎格列净100 mg和300 mg组患者的糖化血红蛋白水平分别降低0.77%和1.03%( $P<0.01$ ),糖化血红蛋白水平 $\leq$ 7%的患者占45%和62%,空腹血糖水平和餐后2 h血糖水平、体质量和收缩压均显著下降( $P<0.01$ );坎格列净组患者的不良反应主要为尿路感染、渗透性利尿和生殖道感染,但发生率较低。Inagaki N等<sup>[23]</sup>的研究纳

入 271 例 2 型糖尿病患者,分别给予坎格列净 100 mg、200 mg 和安慰剂, qd, 治疗周期均为 24 周。结果显示,坎格列净 100 mg 和 200 mg 组较安慰剂组患者的糖化血红蛋白水平分别降低 0.74%、0.76%,空腹血糖降低 31.6、31.9 mg/dL,体质量减轻 3.76% 和 4.02%,收缩压降低 7.88、6.24 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa) ( $P<0.05$ )。Yale JF 等<sup>[24]</sup>纳入 269 例 2 型糖尿病患者进行为期 26 周的研究显示,坎格列净 100、300 mg 组患者较安慰剂组糖化血红蛋白水平更低,糖化血红蛋白 $\leq 7\%$ 的患者比例高于安慰剂组,分别为 27.3%、32.6%,体质量降低 1.4、1.6 kg。上述研究均显示出 2 型糖尿病患者给予坎格列净后的糖化血红蛋白、空腹血糖、餐后 2 h 血糖水平和体质量等明显降低或减轻;而坎格列净的不良反应该主要与其增加了患者尿液中葡萄糖含量有关,尿液中葡萄糖含量的升高会导致细菌滋生,发生尿路感染的可能性增加,同时 SGLT2 被抑制引起的排尿增多可能为渗透性利尿的根源。

### 3.2 坎格列净联用其他降糖药物

3.2.1 联用机制 坎格列净主要由 UGT1A9 和 UGT2B4 代谢(代谢产物为 M5 和 M7),较少经过 CYP 代谢(少量经 CYP3A4 代谢为 M9)。因此,CYP 相关的抑制剂或激动剂均较难影响坎格列净的代谢水平和血药浓度水平。坎格列净的治疗剂量不会诱导 CYP3A4、CYP2B6 和 CYP1A2 基因表达,同时不会对大部分的 CYP 酶产生抑制作用,仅会对 CYP2B6、CYP2C8 和 CYP2C9 等酶产生较弱的抑制作用<sup>[25]</sup>。然而,大部分经 CYP2B6、CYP2C8 和 CYP2C9 代谢的药物(如瑞格列奈和甲苯磺丁脲等)有其他代谢途径,故坎格列净对其血药浓度的影响可进一步减弱。药物联用应考虑药物的作用靶点是否重合,作用靶点重合的两种药物可能无法发挥预期的疗效,故临床常选取多靶点药物联用。坎格列净对 SGLT2 的抑制作用使其对 2 型糖尿病患者产生良好的降血糖作用,且对其他药物不会产生较强的代谢促进或抑制作用,故能与大部分降糖药物联用。

3.2.2 坎格列净与二甲双胍联用 Lavallo-González FJ 等<sup>[26]</sup>的研究纳入 1 284 例二甲双胍单药治疗疗效不佳的 2 型糖尿病患者,比较患者接受二甲双胍分别联用坎格列净 100、300 mg 和安慰剂治疗的效果, qd, 疗程均为 26 周。结果显示,坎格列净 100 mg 组和 300 mg 组患者的糖化血红蛋白水平降低 0.79%、0.94%,达到糖化血红蛋白 $\leq 7\%$ 的患者比例为 46%、58%;空腹血糖较治疗前降低 27、38 mg/dL,餐后 2 h 血糖水平降低 48、57 mg/dL;体质量变化为 3.7%、4.2%;收缩压降低 5.4、6.6 mmHg,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),表明加用坎格列净后明显增效。Qiu R 等<sup>[27]</sup>的研究纳入 279 例服用二甲双胍的 2 型糖尿病患者,在此基础上联用坎格列净 100、300 mg 的

患者糖化血红蛋白水平分别降低 0.45%、0.61%;坎格列净组的糖化血红蛋白均控制在 $\leq 7\%$ 的例数明显多于单用二甲双胍组,空腹血糖、餐后 2 h 血糖水平、体质量和收缩压等也显著降低或减弱。

Rosenstock J 等<sup>[28]</sup>的研究比较了西格列汀和坎格列净分别联用二甲双胍的疗效,坎格列净的给药剂量分别设置为 50、100、200、300 mg,西格列汀的给药剂量为 100 mg。结果显示,坎格列净组患者糖化血红蛋白水平降低 0.79%~0.95%,西格列汀组降低 0.74%;坎格列净组患者平均空腹血糖降低 16.2~27.0 mg/dL,西格列汀组降低 12.6 mg/dL;坎格列净组患者体质量下降 2.3%~3.4%。上述数据均显示出坎格列净联用二甲双胍治疗 2 型糖尿病的明显优势。Cefalu WT 等<sup>[29]</sup>的研究比较了坎格列净和格列美脲分别联用二甲双胍的疗效,坎格列净的给药剂量设置为 100、300 mg,格列美脲为 6、8 mg。结果显示,坎格列净组患者的糖化血红蛋白和体质量均显示出较格列美脲组明显的优势。

二甲双胍为 2 型糖尿病患者的一线用药,通过减少糖原分解、增加周围糖的摄取和利用来提高胰岛素的敏感性,但对部分患者降糖效果不佳,且易发生胃肠道不良反应。坎格列净联用二甲双胍治疗 2 型糖尿病疗效较好的原因可能与两种药物的作用靶点不同、能发挥协同作用有关。坎格列净为 SGLT2 抑制剂,二甲双胍为肝糖原合成抑制剂,且二甲双胍为有机阳离子转运体 2 (OCT2) 酶底物,坎格列净不会影响 OCT2 的活性和二甲双胍药效的发挥。格列美脲的作用机制与二甲双胍类似,两者联用并不能很好地发挥协同作用。西格列汀为 2 型糖尿病胰岛 B 细胞数量增加剂,与二甲双胍作用类似,故两者联用并不如坎格列净与二甲双胍联用的降糖效果明显。

3.2.3 坎格列净三药联用 Wilding JP 等<sup>[30]</sup>的研究纳入二甲双胍联用磺脲类药物疗效不佳的 2 型糖尿病患者,分别加用坎格列净 100、300 mg,结果发现患者的糖化血红蛋白水平分别降低 0.85%、1.06%,同时达到糖化血红蛋白 $\leq 7\%$ 的患者比例为 43%、57%,空腹血糖降低 18、31 mg/dL,体质量减轻 2.1%、2.6%。Scherthaner G 和 Forst T 的研究也得出了类似的结果<sup>[31-32]</sup>。使用二甲双胍联合磺脲类或比格列酮类药物治疗 2 型糖尿病疗效不佳的原因除了患者个体差异外,还可能与胰岛 B 细胞损伤且出现胰岛素抵抗有关<sup>[30]</sup>。吡格列酮的降糖机制与二甲双胍类似,均为增加周围组织对血糖的处理及减少肝糖原的输出,故两者联用会由于作用机制重叠而产生降糖效果不明显的结果。磺脲类药物和吡格列酮在体内均由 CYP 酶代谢,而坎格列净虽有小部分经 CYP 酶代谢,但对 CYP 酶活性不产生抑制作用,且联用时坎格列净并不会对磺脲类药物和吡格列酮血药浓度产生较大

的影响。

3.2.4 坎格列净与胰岛素联用 Devineni D等<sup>[17]</sup>进行的为期28 d的随机、双盲、安慰剂对照研究观察了坎格列净与胰岛素联用治疗2型糖尿病的疗效,坎格列净的给药剂量分别为100 mg和300 mg,治疗后患者的糖化血红蛋白水平分别降低0.73%、0.92%,空腹血糖水平分别降低42.7、44.6 mg/dL,体质量分别减轻0.73、1.19 kg。Neal B等<sup>[33]</sup>的研究纳入2 072例经胰岛素治疗疗效不佳的2型糖尿病老年患者,加予100 mg和300 mg的坎格列净,qd,疗程均为18周。结果发现,坎格列净组(100 mg、300 mg)患者的糖化血红蛋白水平较治疗前分别降低0.62%、0.73%,且空腹血糖、餐后血糖和体质量均较治疗前明显降低或减轻。Yale JF等<sup>[25]</sup>对坎格列净与胰岛素联用的研究也得出了类似结论。

胰岛素和磺脲类药物的降糖机制均为增加患者体内胰岛素含量并降低血糖,由于2型糖尿病患者的胰岛素抵抗作用,体内胰岛素的增加对于血糖的控制作用并不理想,且会加重患者的胰岛素抵抗情况。坎格列净并不会与胰岛素的降糖作用发生重叠,故在联用后显示出明显的疗效。

#### 4 安全性

坎格列净具有较强的利尿作用,导致的不良反应为高钾血症和生殖道霉菌感染。Nyirjesy P等<sup>[34]</sup>的研究表明,坎格列净100 mg和300 mg的给药剂量导致女性患者生殖道霉菌感染的比例分别为10.4%、11.4%,男性为4.2%、3.7%。由于坎格列净加强了渗透性利尿作用,患者可能会产生直立低血糖症状和晕厥等,但总发生率低于5%,安全性较高。同时,坎格列净还有如低血糖(3.0%)、腹痛(2.5%)、多尿(5.3%)、过敏(3.7%)、肾功能损害(2.1%)、疲乏(1.9%)、恶心和便秘等不良反应,亦呈现个体化差异。坎格列净还有可能使患者血尿酸、尿素氮和低密度脂蛋白水平增加,故其长期用药的安全性需作进一步研究考察。

#### 5 结语

综上所述,SGLT2抑制剂坎格列净具有良好的降糖作用,可降低2型糖尿病患者的糖化血红蛋白、体质量和收缩压水平,与二甲双胍、西格列汀和胰岛素等降糖药物联用的降糖作用明显;其不良反应主要为高血钾症、生殖道霉菌感染等,但不良反应发生率较低,安全性较高。坎格列净为2型糖尿病的药物治疗提供了新的思路 and 选择。

#### 参考文献

[1] Yang WY, Lu JM, Weng JP, et al. Prevalence of diabetes among men and women in China[J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(10):1090-1101.  
[2] Engलगau MM, Gesis LS, Saaddine JB, et al. The evolu-

ing diabetes burden in the United States[J]. *Ann Intern Med*. 2004,140(11):945-950.

[3] National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion. *National diabetes fact Sheet*, 2011[EB/OL]. [2016-10-08].www.cdc.gov/diabetes/pubs/pdf/ndfs\_2011.pdf.  
[4] Pinsker JE, Shanker T, Dassau E, et al. Comment on American diabetes association.Approaches to glycemic treatment[J]. *Diabetes Care*, 2015, 38(10):e174.  
[5] Wright EM, Loo DD, Hirayama BA. Biology of human sodium glucose transporters[J]. *Physiol Rev*, 2011, 91(2):733-794.  
[6] Scheen AJ. Drug-drug interactions with sodium-glucose cotransporters type 2 (SGLT2) inhibitors, new oral glucose-lowering agents for the management of type 2 diabetes mellitus[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2014, 53(4):295-304.  
[7] 安富荣,崔岚,王勤. 2型糖尿病治疗新药坎格列净的研究进展[J]. *中国药师*, 2014, 17(7):1211-1214.  
[8] 张帅,刘晓亮,房舒舒,等. SGLT2抑制剂坎格列净的临床应用研究进展[J]. *中国医院药学杂志*, 2016, 36(5):412-417.  
[9] Devineni D, Murphy J, Wang SS, et al. Absolute oral bioavailability and pharmacokinetics of canagliflozin: a microdose study in healthy participants[J]. *Clin Pharm Drug Dev*, 2015, 4(4):295-304.  
[10] Devineni D, Curtin CR, Polidori D, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of canagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 inhibitor in subjects with type 2 diabetes mellitus[J]. *J Clin Pharmacol*, 2013, 53(6):601-610.  
[11] Mamidi RN, Cuyckens F, Chen J, et al. Metabolism and excretion of canagliflozin in mice, rats, dogs, and humans[J]. *Drug Metab Dispos*, 2014, 42(5):903-916.  
[12] Devineni D, Manitpitikul P, Murphy J, et al. Effect of food on the pharmacokinetics of canagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 inhibitor, and assessment of dose proportionality in healthy participants[J]. *Clin Pharm Drug Dev*, 2015, 4(4):279-286.  
[13] Devineni D, Curtin CR, Marbury TC, et al. Effect of hepatic or renal impairment on the pharmacokinetics of canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor[J]. *Clin Ther*, 2015, 37(3):610-628.  
[14] Davies B, Morris T. Physiological parameters in laboratory animals and humans[J]. *Pharm Res*, 1993, 10(7):1093-1095.  
[15] Chen X, Hu P, Vaccaro D, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of single-dose canagliflozin in healthy Chinese subjects[J]. *Clin Ther*, 2015, 37(7):

- 1483-1492.
- [16] Sha S, Devineni D, Ghosh A, *et al.* Pharmacodynamic effects of canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, from a randomized study in patients with type 2 diabetes[J]. *PLoS One*, 2014, 9(9): e105638.
- [17] Devineni D, Morrow L, Hompesch M, *et al.* Canagliflozin improves glycaemic control over 28 days in subjects with type 2 diabetes not optimally controlled on insulin[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2012, 14(6): 539-545.
- [18] Polidori D, Sha S, Mudaliar S, *et al.* Canagliflozin lowers postprandial glucose and insulin by delaying intestinal glucose absorption in addition to increasing urinary glucose excretion: results of a randomized, placebo-controlled study[J]. *Diabetes Care*, 2013, 36(8): 2154-2161.
- [19] Stein P, Berg JK, Morrow L, *et al.* Canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, reduces post-meal glucose excursion in patients with type 2 diabetes by a non-renal mechanism: results of a randomized trial[J]. *Metabolism*, 2014, 63(10): 1296-1303.
- [20] Pratley R, Nauck M, Bailey T, *et al.* One year of liraglutide treatment offers sustained and more effective glycaemic control and weight reduction compared with sitagliptin, both in combination with metformin, in patients with type 2 diabetes: a randomised, parallel-group, open-label trial[J]. *Int J Clin Pract*, 2011, 65(4): 397-407.
- [21] Polidori D, Mari A, Ferrannini E. Canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, improves model-based indices of betacell function in patients with type 2 diabetes[J]. *Diabetologia*, 2014, 57(5): 891-901.
- [22] Inagaki N, Kondo K, Yoshinari T, *et al.* Efficacy and safety of canagliflozin monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes inadequately controlled with diet and exercise: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2014, 15(11): 1501-1515.
- [23] Stenlof K, Cefalu WT, Kim KA, *et al.* Efficacy and safety of canagliflozin monotherapy in subjects with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2013, 15(4): 372-382.
- [24] Yale JF, Bakris G, Cariou B, *et al.* Efficacy and safety of canagliflozin in subjects with type 2 diabetes and chronic kidney disease[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2013, 15(5): 463-473.
- [25] Devineni D, Vaccaro N, Murphy J, *et al.* Effects of rifampin, cyclosporine A, or probenecid on the pharmacokinetic profile of canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, in healthy participants[J]. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2015, 53(2): 115-128.
- [26] Lavalley-González FJ, Januszewicz A, Davidson J, *et al.* Efficacy and safety of canagliflozin compared with placebo and sitagliptin in patients with type 2 diabetes on background metformin monotherapy: a randomised trial[J]. *Diabetologia*, 2013, 56(12): 2582-2592.
- [27] Qiu R, Bails D, Capuano G, *et al.* Canagliflozin: efficacy and safety in combination with metformin alone or with other antihyperglycemic agents in type 2 diabetes[J]. *Diabetes Yher*, 2016, 7(4): 659-678.
- [28] Rosenstock J, Aggarwal N, Polidori D, *et al.* Dose-ranging effects of canagliflozin, a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, as add-on to metformin in subjects with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2012, 35(6): 1232-1238.
- [29] Cefalu WT, Leiter LA, Yoon KH, *et al.* Efficacy and safety of canagliflozin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (CAN-TATA-SU): 52 week results from a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial[J]. *Lancet*, 2013, 382(9896): 941-950.
- [30] Wilding JP, Charpentier G, Hollander P, *et al.* Efficacy and safety of canagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin and sulphonylurea: a randomized trial[J]. *Int J Clin Pract*, 2013, 67(12): 1267-1282.
- [31] Schernthaner G, Gross JL, Rosenstock J, *et al.* Canagliflozin compared with sitagliptin for patients with type 2 diabetes who do not have adequate glycaemic control with metformin plus sulphonylurea: a 52-week randomized trial [J]. *Diabetes Care*, 2013, 36(9): 2508-2515.
- [32] Forst T, Guthrie R, Goldenberg R, *et al.* Efficacy and safety of canagliflozin over 52 weeks in patients with type 2 diabetes on background metformin and pioglitazone[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2014, 16(5): 467-477.
- [33] Neal B, Perkovic V, de Zeeuw D, *et al.* Efficacy and safety of canagliflozin, an inhibitor of sodium-glucose cotransporter 2, when used in conjunction with insulin therapy in patients with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2015, 38(3): 403-411.
- [34] Nyirjesy P, Sobel JD, Fung A, *et al.* Genital mycotic infections with canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, in patients with type 2 diabetes mellitus: a pooled analysis of clinical studies[J]. *Curr Med Res Opin*, 2014, 30(6): 1109-1119.

(收稿日期:2016-11-15 修回日期:2016-12-27)

(编辑:陶婷婷)