

内的葡萄糖顺浓度梯度通过转运蛋白重回血液。

19世纪初期,人们发现苹果树皮中的根皮苷可增加糖尿水平,并被用于肾功能研究。20世纪50年代,研究发现了根皮苷抑制肾脏和小肠葡萄糖跨膜转运的细胞和分子水平作用机制。20年后,研究人员借助显微穿刺术,发现转运蛋白存在于近端小管,且肾脏对葡萄糖的吸收需要Na⁺的参与。随后的研究证实,根皮苷是一种葡萄糖转运的竞争性抑制剂,与转运蛋白的亲合力比葡萄糖大。80年代,研究人员发现,根皮苷可增加胰腺切除大鼠尿液中葡萄糖浓度,使其空腹和餐后血糖恢复正常,并可逆转第一和第二时相胰岛素分泌缺陷以维持正常的血糖^[4]。但其并未成为期待的治疗药物,因为根皮苷在肠道中水解成根皮素,大大降低了其口服生物利用度;同时其具有潜在的毒性且非选择性地抑制SGLT1和SGLT2。由此,关闭葡萄糖的重吸收过程成了治疗2型糖尿病的新靶点。

近10年来,人们对根皮苷的衍生分子进行了临床前及临床研究,目的是找到可选择性抑制SGLT2的化合物。T-1095是第一个SGLT2抑制剂,对SGLT2的抑制作用比SGLT1强4倍,长期给予T-1095可恢复糖尿病模型大鼠胰岛B细胞的胰岛素分泌,减少其糖尿病并发症^[5]。然而,由于其对SGLT1的共同抑制作用,使得人们不得不于2003年停止了该药的II期临床研究。目前,许多SGLT2抑制剂是以根皮苷的葡萄糖苷结构为基础进行修饰而来,其衍生化合物包括O-葡萄糖苷类、C-葡萄糖苷类、N-葡萄糖苷类及非葡萄糖苷类等,代表化合物有达格列净、坎格列净、依帕列净等。

2 SGLT2抑制剂的临床应用现状

目前,达格列净和坎格列净已获准在美国和欧盟销售;依帕列净也获得欧洲药品管理局的批准;Ipragliflozin、Luseogliflozin及Tofogliflozin已向日本药品和医疗设备局提出上市申请,且Ipragliflozin已获得批准。此外,一些含有SGLT2抑制剂的复合制剂目前正在临床开发,如达格列净/二甲双胍片(5 mg/850 mg和5 mg/1 000 mg)于2014年初获得欧盟营销授权;单片包含达格列净+沙格列汀、坎格列净+二甲双胍等的复合制剂正在进行III期临床试验。此外,SGLT2抑制剂用于1型糖尿病患者的临床研究也正在开展,治疗效果将陆续公布。

在欧洲,达格列净的推荐剂量为10 mg,每日1次;在美国,推荐起始剂量为5 mg,每日1次,对没有肾损伤及需要额外血糖控制的患者可增加至10 mg,每日1次,一般要求患者肾小球滤过率(eGFR)不低于60 ml/(min·1.73 m²)^[6]。坎格列净的推荐起始剂量是100 mg,每日1次,对没有肾损伤及需要额外血糖控制的患者可增加至300 mg,每日1次,一般要求患者eGFR大于60 ml/(min·1.73 m²)^[7]。在III期临床试验中,依帕列净分别以10 mg和25 mg,每日1次作为单药治疗与其他降糖药(包括胰岛素)联合治疗的剂量。

3 SGLT2抑制剂的临床疗效

3.1 控制血糖

经荟萃分析显示,SGLT2抑制剂能显著改善2型糖尿病患者的血糖,与安慰剂组和阳性对照组相比,患者糖化血红蛋白(HbA_{1c})分别平均降低0.66%和0.06%^[8]。一项为期24周的随机双盲对照试验研究显示,达格列净10 mg组与二甲双胍2 000 mg组单药的降糖效果相当,达格列净+二甲双胍联用组降糖

效果更加显著,对血糖的改善作用均具有统计学意义^[9]。多项临床观察显示,坎格列净无论是单药或与其他降糖药联合治疗的患者都表现出HbA_{1c}持续降低的效果。在为期52周的随机双盲对照试验中,坎格列净300 mg组在降低HbA_{1c}方面优于格列美脲(6 mg)组及西格列汀(100 mg)组^[10]。依帕列净在降低HbA_{1c}方面也表现出显著疗效。一项为期24周临床观察显示,依帕列净组与对照组的HbA_{1c}平均降低了0.74%(10 mg剂量组)、0.85%(25 mg剂量组)和0.73%(西格列汀组)^[11]。

3.2 减轻体质量

肥胖与2型糖尿病患者的胰岛素抵抗密切相关,因此,改变生活方式和控制体质量是2型糖尿病的治疗手段之一。SGLT2抑制剂可使肥胖的2型糖尿病患者每天丢失300~400 kcal(1 cal≈4.18J)及80~90 g葡萄糖,从而显著地减少其体质量^[12]。这与胰岛素、磺脲类和噻唑烷二酮类药物增加体质量的作用形成鲜明反差。一项为期104周临床研究显示,达格列净10 mg与二甲双胍联合治疗后,患者的体质量平均降低了4.5 kg;而安慰剂与二甲双胍联合治疗后,其体质量平均减少2.1 kg。双能X线吸收仪显示试验组体质量的降低主要是由于体内脂肪的减少^[13]。坎格列净III期临床观察也显示出明显的降低体质量的效果,只是在与磺脲类药物联合治疗时体质量的降幅较小。在一项为期24周临床观察中发现,依帕列净单药治疗经安慰剂校正后,患者体质量分别降低1.9 kg(10 mg剂量组)和2.1 kg(25 mg剂量组);与二甲双胍联合治疗24周后,患者体质量降低更加明显^[14]。

3.3 降低血压

荟萃分析显示,与其他降糖药比较,SGLT2抑制剂收缩压平均降低4.45 mm Hg(1 mm Hg≈0.133 3 kPa)^[8]。在一项为期12周的小型研究(n=75)中,分别比较安慰剂组、达格列净(10 mg)组和氢氯噻嗪(25 mg)组的降压效果,24小时动态收缩压变化经基线校正后,分别降低0.9、3.3、6.6 mm Hg^[15]。数个III期临床数据(n=4 158)的汇总分析表明,坎格列净能降低患者收缩压,并呈剂量相关性,其平均降压幅度分别为3.3 mm Hg(100 mg剂量组)和4.5 mm Hg(300 mg剂量组),但与磺脲类药物联合使用时降压效果不明显^[16]。在对高血压合并2型糖尿病患者(n=823)24小时动态血压监测中发现,依帕列净组与安慰剂组相比患者血压分别下降2.95 mm Hg(10 mg剂量组)和3.68 mm Hg(25 mg剂量组)^[17]。

4 SGLT2抑制剂的临床安全性

4.1 泌尿道感染和生殖道感染

因糖尿病患者无症状菌尿或肾盂肾炎的风险可能高于正常人,超生理剂量的糖尿排泄使局部葡萄糖浓度进一步升高,进而可能增加泌尿道、生殖道的感染风险。达格列净的短期及12个双盲对照试验(n=4 545)报告显示,其生殖道感染发生率高于对照组(达格列净组4.1%~5.7%,对照组0.9%),而泌尿道感染差别并不明显(达格列净组3.6%~5.7%,对照组3.7%)^[18]。相似的情况在坎格列净及依帕列净的III期临床试验中也被观察到,且两种感染在女性中的比例较男性更高。通常患者的感染程度为轻、中度,只需常规治疗即可。

4.2 低血糖风险

SGLT2抑制剂发生低血糖事件的风险通常较低。因为当

血糖较低时,葡萄糖的排泄量也随之降低。即使是SGLT2被完全封闭,肾脏对葡萄糖的回收也可以被SGLT1维持。荟萃分析显示达格列净、坎格列净及依帕列净单药治疗时,几乎不会造成严重的低血糖,除非合并使用磺脲类降糖药或胰岛素^[19]。所以建议在联合用药时,应根据血糖变化适当调整胰岛素及其促泌剂的剂量。

4.3 肾脏安全性及血容量不足事件

SGLT2抑制剂使尿液中的葡萄糖含量增加,产生渗透性利尿作用及适度的降压效果,但同时也会带来体液丢失的安全性问题,特别是对老年人或正在服用利尿剂的患者会导致重度肾损害,但这种损害比长期使用利尿剂产生的影响小得多。患者服用达格列净10 mg,每天约额外产生375 ml尿液。一项双盲对照研究($n > 4\ 500$)显示,达格列净组血容量不足事件发生率为0.6%~1.2%,而对照组为0.4%^[20],提示有轻度的血容量不足的风险,患者需保证充足的液体摄入。达格列净的产品特性概要(SPC)建议:正在服用利尿剂、存在血容量不足或中、重度肾脏损害的患者禁用此药,并对正在服药的患者加强监测。相似的情况也发生在坎格列净及依帕列净的Ⅲ期临床观察中,但均未见严重事件发生以及患者因不能耐受而退出试验的情况。一项为期52周的临床观察显示,依帕列净在降低eGFR的同时,还降低了患者的尿蛋白水平^[21]。

4.4 静脉血栓栓塞事件

由于血容量的减少,可能会增加血液浓缩及静脉血栓栓塞(VET)的风险。所以在SGLT2抑制剂临床试验中也加强了对VET事件的监测。临床观察发现,达格列净治疗组与对照组相比,VET事件的发生率相近(0.3%)^[22];坎格列净的Ⅲ期临床VET事件的发生率也较低,分别为0.2%(10 mg剂量组)、0.3%(25 mg剂量组)和0.2%(对照组)^[23];目前暂时没有依帕列净的临床数据。

4.5 骨折风险

目前没有证据表明,对于正常[eGFR > 90 ml/(min \cdot 1.73 m²)]或轻度肾损害[eGFR为60~90 ml/(min \cdot 1.73 m²)]的糖尿病患者服用达格列净会导致骨质脱钙及增加骨折风险。但对于存在中度肾损害[eGFR为30~60 ml/(min \cdot 1.73 m²)]的患者服用达格列净后,骨折事件可能会大大增加,其发生率分别为4.8%(5 mg剂量组)、9.4%(10 mg剂量组)和0%(对照组)。在达格列净与二甲双胍联合治疗的104周临床研究中($n = 140$),未发现有临床意义的骨转移指标及骨密度改变^[22]。在一项服用坎格列净超过26周的临床试验中,未发现有临床意义的骨密度改变,但患者整体骨折事件发生率有所增加,分别为2.5%(100 mg剂量组)、2.3%(300 mg剂量组)和1.7%(对照组)。在1 1000例服用依帕列净的2型糖尿病患者临床汇总分析中未发现骨折事件的增多,发生率分别为1.6%(10 mg剂量组)、1.1%(25 mg剂量组)和1.6%(对照组)^[24]。

4.6 心血管安全性

SGLT2抑制剂的降糖、降压及减少体质量的作用对防止心血管事件的发生看上去是有益的,但因存在液体丢失的问题又增加了一定的心血管事件的风险。目前一些大型的、长期的终点试验正在开展,关于主要心血管事件的信息尚有限。就目前掌握的临床数据来看,达格列净、坎格列净对于心

肌梗死、卒中及需住院治疗的不稳定性心绞痛等心血管事件的发生影响很小。同时,服用SGLT2抑制剂患者的血脂水平变化值得我们关注。在为期26周的对照试验中发现,服用坎格列净的患者低密度脂蛋白呈剂量相关性升高,与对照组相比分别升高了4.5%(100 mg剂量组)和8.0%(300 mg剂量组)^[25]。临床试验显示,达格列净及依帕列净对血脂水平的影

4.7 恶性肿瘤

数项Ⅱb及Ⅲ期临床数据汇总分析显示,达格列净组与对照组所导致的恶性肿瘤的发生率相似,分别为1.4%(达格列净组)和1.3%(对照组)^[26]。但值得关注的是,达格列净致乳腺癌及膀胱癌的发生率要高于对照组。因此,其SPC提示:达格列净禁用于乳腺癌活动期的患者,对既往有乳腺癌病史的患者也应慎用;不推荐其与吡格列酮联用,因为流行病学数据显示与吡格列酮联用时乳腺癌的发生率有所增加^[27]。相似的情况也发生在使用坎格列净的患者中。暂时没有服用其他SGLT2抑制剂患者的相关数据。

5 结语

从作用机制上看,SGLT2抑制剂在降低血糖方面可使患者受益,但与其他市售口服降糖药相比,能否使患者HbA_{1c}显著降低、使其代谢恢复平衡且在体质量减轻等方面长期获益,仍需要进一步考察。正常生理条件下,SGLT2每天可重吸收90%左右的葡萄糖,即SGLT2抑制剂理论上可使人每天排泄大约160 g葡萄糖,然而在临床研究中,实际排泄的葡萄糖仅达期望值的一半。目前尚不清楚产生这种结果的原因是肾小管重吸收的代偿还是对转运蛋白的不完全抑制所引起。

多数2型糖尿病患者最终因疾病的自然进展死亡,许多时候需联用多种药物才能达到治疗目标。尽管有许多有效的治疗方案,但仅有半数患者的HbA_{1c}能控制在7%以下。通过葡萄糖的清除机制,SGLT2抑制剂给2型糖尿病的治疗带来了全新的模式。除 α -糖苷酶抑制剂外,目前临床上所有的抗糖尿病药都是直接或间接影响胰岛素水平,以达到降糖的目的。SGLT2抑制剂给我们治疗糖尿病、控制血糖提供了新的选择。其安全性和非胰岛素依赖的作用机制,使其可成为其他抗糖尿病药的联合用药。随着胰岛素抵抗的发展和胰岛B细胞功能的减退,特别是对低胰岛素抵抗(高血糖)患者,胰岛素治疗的效果会慢慢降低,而SGLT2抑制剂可对其产生很好的协同降糖作用,同时SGLT2抑制剂还可被用于控制1型糖尿病患者的餐后血糖。SGLT2抑制剂作为一种治疗2型糖尿病的新型口服降糖药,将会得到更广泛的应用。

参考文献

- [1] Hasan FM, Alsahli M, Gerich JE. SGLT2 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2014,104(3):297.
- [2] Brenner BM. *Brenner and Rector's The Kidney*[M]. 8th edition. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2008:214.
- [3] Bakris GL, Fonseca VA, Sharma K, et al. Renal sodium-glucose transport: role in diabetes mellitus and potential clinical implications[J]. *Kidney Int*, 2009,75(12):1 272.
- [4] Ehrenkranz RRL, Lewis NG, Kahn CR, et al. Phlorizin:

- a review[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2005, 21(1):31.
- [5] Ueta K, Ishihara T, Matsumoto Y, *et al.* Long-term treatment with the Na⁺-glucose cotransporter inhibitor T-1095 causes sustained improvement in hyperglycemia and prevents diabetic neuropathy in Goto-Kakizaki rats[J]. *Life Sci*, 2005, 76(23):2 655.
- [6] AstraZeneca Pharmaceuticals LP, Bristol-Myers Squibb Company. *Highlights of prescribing information: FARXIGA (dapagliflozin) tablets, for oral use*[S]. 2014-02-08.
- [7] Janssen-Cilag International NV. *Summary of product characteristics: invokana, 100 mg film-coated tablets*[S]. 2013-03-29.
- [8] Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, *et al.* Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis[J]. *Ann Intern Med*, 2013, 159(4):262.
- [9] Henry RR, Murray AV, Marmolejo MH, *et al.* Dapagliflozin, metformin XR, or both: initial pharmacotherapy for type 2 diabetes, a randomised controlled trial[J]. *Int J Clin Pract*, 2012, 66(5):446.
- [10] Schernthaner G, Gross JL, Rosenstock J, *et al.* Canagliflozin compared with sitagliptin for patients with type 2 diabetes who do not have adequate glycemic control with metformin plus sulfonylurea: a 52-week randomized trial [J]. *Diabetes Care*, 2013, 36(9):2 508.
- [11] Roden M, Weng J, Eilbracht J, *et al.* Empagliflozin monotherapy with sitagliptin as an active comparator in patients with type 2 diabetes: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2013, 1(3):208.
- [12] Hermansen K, Mortensen LS. Bodyweight changes associated with antihyperglycaemic agents in type 2 diabetes mellitus[J]. *Drug Saf*, 2007, 30(12):1 127.
- [13] Bolinder J, Ljunggren O, Johansson L, *et al.* Dapagliflozin maintains glycaemic control while reducing weight and body fat mass over 2 years in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2014, 16(2):159.
- [14] Häring HU, Merker L, Seewaldt-Becker E, *et al.* Empagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Diabetes*, 2014, 37(6):1 650.
- [15] Lambers Heerspink HJ, de Zeeuw D, Wie LL, *et al.* Dapagliflozin a glucose-regulating drug with diuretic properties in subjects with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2013, 15(9):853.
- [16] Weir MR, Januszewicz A, Gilbert RE, *et al.* Effect of canagliflozin on blood pressure and adverse events related to osmotic diuresis and reduced intravascular volume in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *J Clin Hypertens*: Greenwich, 2014, 16(12):875.
- [17] Tikkanen I, Narko K, Zeller C, *et al.* Empagliflozin improves blood pressure in patients with type 2 diabetes (T2DM) and hypertension[J]. *Diabetologia*, 2013, 56(1S):377.
- [18] Johnsson KM, Ptaszynska A, Schmitz B, *et al.* Urinary tract infections in patients with diabetes treated with dapagliflozin[J]. *J Diabetes Complications*, 2013, 27(5):473.
- [19] Meng W, Elsworth BA, Nirschl AA, *et al.* Discovery of dapagliflozin: a potent, selective renal sodium-dependent glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor for the treatment of type 2 diabetes[J]. *Med Chem*, 2008, 51(5):1 145.
- [20] Ptaszynska A, Johnsson KM, Apanovitch AM, *et al.* Safety profile of dapagliflozin for type 2 diabetes: pooled analysis of clinical studies for overall safety and rare events[J]. *Drug Saf*, 2014, 37(10):815.
- [21] Barnett AH, Mithal A, Manassie J, *et al.* Efficacy and safety of empagliflozin added to existing antidiabetes treatment in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2014, 2(5):369.
- [22] European Medicines Agency. *Forxiga (Dapagliflozin). EMA assessment report. Procedure no. EMEA/H/C/002322; 2012*[EB/OL].[2013-09-17].http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002322/WC500136024.pdf.
- [23] US Food and Drug Administration. *FDA briefing document. NDA 204042. Invokana (Canagliflozin) tablets; 2013*[EB/OL].[2014-03-31].<http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/UCM334550.pdf>.
- [24] Wanner C, Toto RD, Gerich J, *et al.* No increase in bone fractures with empagliflozin (EMPA) in a pooled analysis of more than 11 000 patients with type 2 diabetes (T2DM) [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2013, 24(3):452.
- [25] Rodríguez-Gutiérrez R, Gonzalez-Saldivar G. Canagliflozin[J]. *Cleve Clin J Med*, 2014, 81(2):87.
- [26] Ptaszynska A, Johnsson KM, Apanovitch AM, *et al.* Safety of dapagliflozin in clinical trials for T2DM[J]. *Diabetes*, 2012, 61(1):1 011.
- [27] Bristol-Myers Squibb-AstraZeneca EEIG. *Summary of product characteristics: forxiga 5 mg film coated tablets 2012*[EB/OL].[2014-03-31].http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2012/20121112124487/anx_124487_en.pdf.

(收稿日期:2014-11-13 修回日期:2014-12-16)

(编辑:杨小军)