

钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂类抗糖尿病新药的研发概况

王玉丽¹, 王小彦^{1,2}, 赵桂龙¹, 邵 华¹, 徐为人^{1,2*}, 汤立达¹

1. 天津药物研究院 天津市新药设计与发现重点实验室, 天津 300193

2. 天津中医药大学研究生院, 天津 300193

摘 要: 目前, 钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 (SGLT2) 抑制剂通过抑制葡萄糖在肾脏近曲小管的重吸收, 从而成为治疗糖尿病的新途径。按其结构, SGLT2 抑制剂主要分为 C-芳基抑制剂、O-芳基抑制剂、S-糖苷抑制剂和 N-糖苷抑制剂, 而 C-芳基抑制剂和 O-芳基抑制剂处于研究热点, 其中几个新药 (dapagliflozin、canagliflozin、ASP1941、BI10773 和 LX4211) 显示出良好的控制血糖水平和减轻体质量的效果, 且不良反应较小。综述两类结构中的主要药物研究概况, 并分析其研发前景。

关键词: SGLT2 抑制剂; 糖尿病; dapagliflozin; canagliflozin; C-芳基抑制剂

中图分类号: R977 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2012)02-0138-05

Survey on new drugs of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors for treatment of diabetes

WANG Yu-li¹, WANG Xiao-yan^{1,2}, ZHAO Gui-long¹, SHAO Hua¹, XU Wei-ren^{1,2}, TANG Li-da¹

1. Tianjin Key Laboratory of Drug Design and Discovery, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

2. The Graduate School, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

Abstract: For the present, sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors have become a potentially new therapeutic approach for the treatment of type 2 diabetes, and they could lower the blood glucose levels by inhibiting glucose reabsorption in the renal proximal tubules. They conclude C-aryl inhibitor, O-aryl inhibitor, S-aryl inhibitor, and N-aryl inhibitor, but C-aryl inhibitor and O-aryl inhibitor are in the hot research. Several SGLT2 inhibitors in development (dapagliflozin, canagliflozin, ASP1941, BI10773, and LX4211) have demonstrated the improvement in glycemic control and weight loss, along with slight adverse effects. In this paper, the progress in study on drugs, from the two sorts of structure, is reviewed, and the development prospects of the SGLT2 is also analyzed.

Key words: SGLT2 inhibitor; diabetes mellitus; dapagliflozin; canagliflozin; C-aryl inhibitor

葡萄糖在肾脏细胞的摄取和转运主要由两类受体参与, 其一为钠依赖的葡萄糖转运蛋白 (SGLTs) 或称 SLC5 家族, 另一类为易化扩散的葡萄糖转运家族 (GLUTs) 或 SLC2 基因家族^[1]。血糖主要是通过钠-葡萄糖协同转运蛋白 1 (SGLT1) 和钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 (SGLT2) 重吸收, 然后由 SGLTs 受体转运进入血液。SGLT1 和 SGLT2 分别由 664 和 672 个氨基酸组成, 同源性 59%, 其多肽链骨架跨膜 14 次, 形成 14 个 α -螺旋即跨膜区。SGLT2 主要分布在近曲小管的 S1 段, 负责完成约 90% 的葡萄糖重吸收, SGLT1 主要分布在近曲小管的 S3 段, 重吸收约 10% 的葡萄糖, SGLT1 还分布

在小肠、心脏和其他组织, 当其产生基因变异时, 如葡萄糖-半乳糖重吸收障碍的病人会产生严重的、甚至致命的腹泻^[2]。

而 SGLT2 是一个新型的糖尿病治疗靶点^[3-4], 与传统糖尿病治疗药物的补充和诱导胰岛素分泌、改善胰岛素抵抗、促进葡萄糖利用等机制不同, SGLT2 抑制剂可以从尿中排出体内多余的葡萄糖, 从而能够减少糖基化蛋白, 改善肝脏和外周组织的胰岛素敏感性、改善 β 细胞功能, 同时能进一步改善肝脏胰岛素抵抗, 从而促使较高的肝糖输出恢复正常。SGLT2 抑制剂与其他抗糖尿病药物相比, 主要具有以下优势^[5-6]: (1) 使用范围较广, 尤其适用

收稿日期: 2011-11-16

基金项目: 国家重大新药创制专项 (2011ZX09401-009), 天津市科技支撑计划重点项目 (10ZCKFSH01300)

作者简介: 王玉丽, 助理研究员。Tel: (022)23006862 E-mail: wangyl8@tjipr.com

*通讯作者 徐为人, 研究员。Tel: (022)23006862 E-mail: xuwr@tjipr.com

于肾性糖尿病患者的血糖改善；(2) 不易引起低血糖，能改善 β 细胞功能，改进胰岛素抵抗；(3) 减少了水钠潴留的可能性，并且降低了引起心血管类疾病的风险^[7]；(4) 副作用较少，尤其达到能量平衡，从而较少降低患者的体质量。综合以上优点，SGLT2 成为目前热门研究的降血糖靶点。按其结构主要分为 C-芳基抑制剂、O-芳基抑制剂、S-糖苷抑制剂和 N-糖苷抑制剂，目前研究较多的为 C-芳基抑制剂和 O-芳基抑制剂，其他 2 类研究得较少。本文主要对 C-芳基和 O-芳基结构的 SGLT2 抑制剂类新药的研究概况进行综述，并分析其发展趋势。

1 O-芳基抑制剂

1853 年，研究者首次从苹果树的根皮中提取了根皮苷 (phlorizin)^[8-10]，在动物实验中表现出降低空腹血糖、提高胰岛素敏感性的作用，且造成低血糖的不良反应较少，后经证明为一种 SGLT 竞争性抑制剂；但由于易被人乳糖根皮苷水解酶水解，难以吸收，生物利用度低，以及对 SGLT2 的选择性差等原因，使其没有被进一步开发为抗糖尿病药物，但其构效关系已经成为后续研究 SGLT2 抑制剂的基础^[11]。T-1095 是由田边制药株式会社和强生公司开发的，通过在远端环上增加亲脂性基团而提高 SGLT2 的选择性 (是 SGLT1 的 4 倍)，进一步形成了甲基碳酸酯前药 T1095A，稳定性和选择性都有

增加^[12-13]。仍然由于对 SGLT1 存在抑制而引起的不良反应较大，已经在 2003 年被停止研究^[14]。

通过 4-苄基吡唑啉酮的糖基化结构改造发现了 remogliflozin，而通过改变根皮苷衍生物分子中连接两个芳环的碳链长短，增加了远端环上的亲脂基团，发现了 sergliflozin，分别由 Kissei 制药公司和葛兰素史克公司开发，已经进行 II 期临床研究，而 sergliflozin 和 remogliflozin 抑制 SGLT2 的 IC_{50} 分别为 9、14 nmol/L，且前者还被葛兰素史克公司作为潜在的治疗肥胖药处于 II 期临床研究^[13]。目前这类结构中赛诺菲公司开发的 SAR7226 处于临床前研究，其为 SGLT1/SGLT2 双重抑制剂，Kissei-Dainippon Sumitomo-GSK 公司开发的 1614235 处于 I 期临床。总体来说，目前针对 SGLT1 受体的此类结构研究还比较少。

2 C-芳基抑制剂

在 O-芳基抑制剂的基础上，为了克服被体内根皮苷酶的水解作用，发现了 C-芳基抑制剂^[14-18]。这类结构的抑制剂目前很受关注，是研究的热点，如百时美施贵宝和阿斯利康公司开发的 dapagliflozin，强生公司开发的 canagliflozin，安斯泰来和 Kotobuki 公司开发的 ASP-1941 等。目前处于研究中的 C-芳基类 SGLT2 抑制剂的化学结构见图 1，研究现状见表 1。

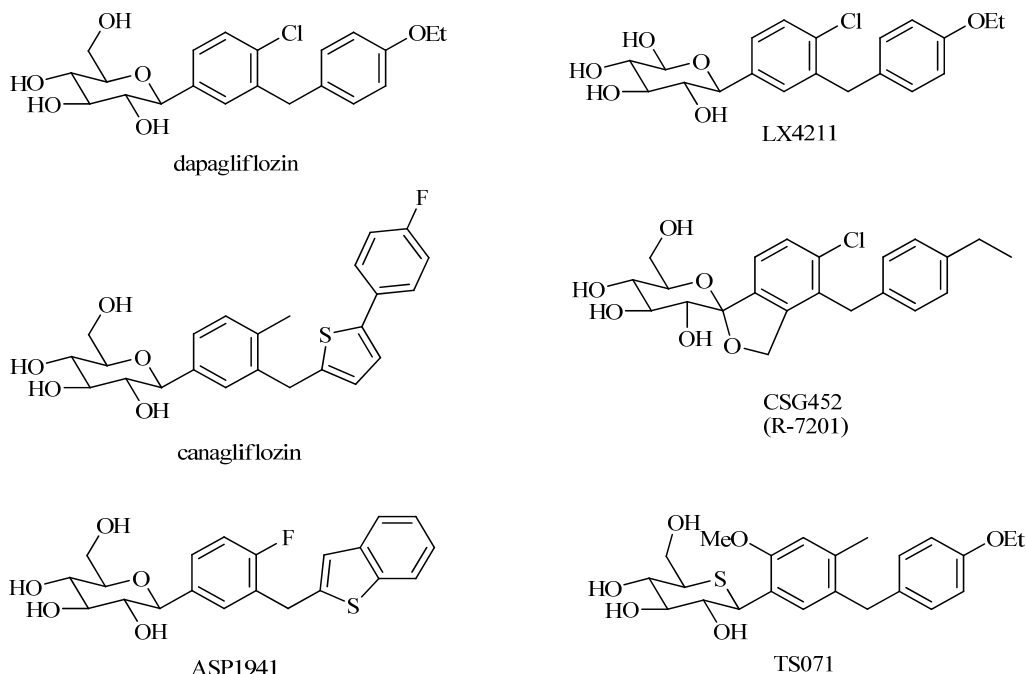


图 1 目前处于研究中的 C-芳基类 SGLT2 抑制剂结构

Fig.1 Structure of C-aryl SGLT2 inhibitor being studied at present

表 1 C-芳基类 SGLT2 抑制剂的研究现状
Table 1 The progress of C-aryl SGLT2 inhibitors

药物	研发公司	研究状态
Dapagliflozin (BMS-512148)	百时美施贵宝/阿斯利康	Phase III
Canagliflozin (TA-7284)	强生/三菱田边	Phase III
ASP1941	安斯泰来/Kotobuki	Phase III
BI10773	勃林格殷格翰	Phase III
TS071	大正	Phase II
CSG452 (R-7201)	罗氏/Chugai	Phase II
LX4211	Lexicon	Phase II
ISIS-SGLT2Rx (ISIS-388626)	Isis	Phase I
Unknown	SironaBiochem (under license from)	Discovery
BI44847	勃林格殷格翰(under license from)	停止 (Phase II)
YM543	安斯泰来/Kotobuki	停止 (Phase II)
TS033	SGL0010	停止 (Phase II)

2.1 dapagliflozin

目前研究最快的 SGLT2 抑制剂为 C-芳基抑制剂的 dapagliflozin, 由百时美施贵宝公司和阿斯利康公司合作开展 III 期研究^[19-20]。在一项为期 2 年的国际性临床实验中^[21], 口服剂量分别为 2.5、5、10 mg, 1 次/d, 以安慰剂作为对照, 结果显示其糖化血红蛋白值 (HbA1C) 分别降低 0.58%、0.63%、0.82%、0.13%, 而体质量指标分别减少了 1.18、1.56、2.26、0.72 kg (对照组), 效果显著。然而, 在 5 478 例患者中有 9 例发生膀胱癌 (0.16%), 而安慰剂组 3 156 例中只出现了 1 例 (0.03%); 在 2 223 例患者中出现了 9 例乳腺癌 (0.4%), 而安慰剂组 1 053 例女患者中只出现了 1 例 (0.09%)。2011 年 9 月, FDA 以 9/6 的投票结果对其安全性提出质疑, 研究中表现出来的致癌风险, 特别是膀胱癌和乳腺癌风险已经阻碍了研发进展, 但是对 dapagliflozin 的研究仍在进行。

对 dapagliflozin 致癌性结论是否可靠还有不同的争论, 主要有以下两个原因: 其一, 糖尿病本身具有许多并发症, 而 SGLT2 本身为从尿中排出葡萄糖, 增加了尿路感染的几率, 这也从心理上给用药组患者增加了去看泌尿科医生的机会; 而在临床研究中, 9 例中的 6 例膀胱癌病人均在实验前已经出现了血尿, 即出现病理性迹象。另外, 此药能够明显减轻体质量, 当体质量减少时肿块就会更容易被发现, 此类问题在减肥药中也常常出现。其二, dapagliflozin 在以往的动物实验中, 在高于临床剂量很多倍的情况下, 也未有引起癌症的相关报道,

且其他 SGLT2 抑制剂目前也没有引起癌症的相关报道。dapagliflozin 能否通过审核还要通过更多实验进行验证。

2.2 canagliflozin

canagliflozin^[22]在几个 II 期临床研究中与对照组和其他抗糖尿病药物相比, 均表现出良好的疗效和耐受性, 如在一个剂量 - 放大研究中, canagliflozin 以 30、100、200、400 mg, 1 次/d, 以及 300 mg、2 次/d, 与对照组相比, 明显降低了葡萄糖排泄的肾阈, 且葡萄糖的排泄量 (尿糖 69~113 g/d) 伴随着增加。而在一个 12 周的 II 期双盲、剂量 - 放大研究中, canagliflozin 以 50、100、200、300 mg, 1 次/d 的剂量, 与 sitagliptin 100 mg、1 次/d 相比, 空腹血糖 (FPG) 和 HbA1C 在 canagliflozin 组分别降低 25.2~32.4 mg/dL 和 0.51%~0.73%, 而西他列汀组分别降低 18 mg/dL 和 0.56%。另外, 一些临床实验也正在评估 canagliflozin 是否能改善 2 型糖尿病患者的 β 细胞功能; 而当 canagliflozin 成为 2 型糖尿病标准治疗药物时, 一个长达 4 年的 III 期研究将用来评估其心血管风险; 同时一个用来评估老年 2 型糖尿病患者 (55~80 岁) 的 III 期研究已经注册。

2.3 ASP1941

ASP1941^[22]在日本已进行了 II 期临床研究, 且在美国进行了 II a 研究, 在日本进行 12 周的双盲、随机研究中, 361 个 2 型糖尿病患者分别以 ASP1941 (12.5、25、50、100 mg) 和安慰剂进行实验, ASP1941 组剂量相关地改变 A1c 值, 50 mg 降低最大

(-0.8%), 而安慰剂组为+0.5%; 而在美国的研究中, ASP1941 (50、100、200、300 mg) 组均明显降低了 FPG 值和体质量、增加了尿葡萄糖排出量 (UGE 值), 同时具有良好的安全性和耐受性, 只有 1 例出现中度低血糖。目前, 用于评价其药效、安全性和耐受性的 III 期研究正在日本进行, 其中包括一个 52 周开放、未控制单治疗研究和一个 16 周的双盲、安慰剂为对照的单治疗研究。

2.4 BI10773

一个 4 周的随机、双盲 80 例患者参加的 II a 研究用来评价其安全性和有效性, BI10773 的剂量分别为 10、25、100 mg, 1 次/d, 28 d 后与对照组相比, BI10773 组均明显降低了 FPG 值, 而 BI10773 组和安慰剂组的 UGE 值分别增加了 64.4~72.6 g/d 和 -0.7 g/d^[22]。同时, 实验耐受性比较好, 没有因为低血糖而终止实验的病例。另外, BI10773 还在进行的 II 期研究包括: 78 周、安慰剂对照的、用来评价 2 型糖尿病患者 BI10773 与基础胰岛素联用的有效性和安全性研究, 以及 78 周、开放性延长研究将 BI10773 与二甲双胍或西他列汀进行对比。

2.5 LX4211

LX4211 是一个 SGLT1/SGLT2 双重抑制剂, 而对 SGLT2 的选择性高于 SGLT1 的 20 倍, 其目前只进行了单一的 II 期临床研究^[22]。在为期 28 d、36 例 2 型糖尿病患者随机给予 LX4211 (150 mg 或 300 mg) 和安慰剂。结果显示, 相对安慰剂组 (降低 0.49%), LX4211 组均显著降低了 A1c 值 (降低了 1.15%~1.25%), 而 LX4211 和安慰剂组 FPG 值分别降低为 53.4~65.9、15.1 mg/dL。同时, 体质量、血压和三酰甘油相对安慰剂组均有所下降, 而目前还没有注册其他的 II 期临床研究。

2.6 其他抑制剂

目前, RG7201、TS071、GSK 1614235、BI44847 和 ISIS388626 均没有注册 II 或者 III 期研究, 而 AVE2268 已招募了 317 名 2 型糖尿病患者进行安全性和耐受性考察, 结果还没有公布。

3 结语

与针对胰岛素分泌不足和胰岛素抵抗的传统药物相比, SGLT2 抑制剂通过从尿中排出多余的葡萄糖, 从而达到控制血糖水平的作用机制成为抗糖尿病药物研究的新方向。目前对其结构改造主要针对 C-芳基抑制剂和 O-芳基抑制剂进行, 其中 dapagliflozin、canagliflozin、ASP1941、BI10773 和

LX4211 也已显示出良好的控制血糖水平和减轻体质量的效果, 且不良反应较小。但 S-糖苷抑制剂^[23-24]和 N-糖苷抑制剂^[25]也在不断研究中, 如对 S-芳基葡萄糖苷加入含噻二唑环结构的研究; 另外, 虽然 dapagliflozin 出现了轻微的致癌倾向, 尚不够确切。但 SGLT2 抑制剂这个独特的降糖途径不会停止前进的脚步, 尤其是此类抑制剂能够减轻体质量、无低血糖风险以及可能减少心血管疾病风险的优势, SGLT2 抑制剂独立用药的或者作为其他抗糖尿病药物的辅助治疗将有很好的前景。

参考文献

- [1] Koro C E, Bowlin S J, Bourgeois N, et al. Glycemic control from 1988 to 2000 among U.S. adults diagnosed with type 2 diabetes: a preliminary report [J]. *Diabetes Care*, 2004, 27(1): 17-20.
- [2] Hediger M A, Rhoads D B. Molecular physiology of sodium glucose cotransporters [J]. *Physiol Res*, 1994, 74(4): 993-1026.
- [3] William N W. Development of the renal glucose reabsorption inhibitors: A new mechanism for the pharmacotherapy of diabetes mellitus type 2 [J]. *J Med Chem*, 2009, 52(7): 1785-1794.
- [4] 王小彦, 王玉丽, 徐为人. 近几年治疗糖尿病热点靶点的研究进展 [J]. *药物评价研究*, 2012, 35(1): 42-45.
- [5] 巫凤娟, 杨臻峰. 降糖药 Dapagliflozin [J]. *药学进展*, 2009, 33(7): 334-336.
- [6] 李晶晶, 薛耀明. SGLT2 抑制剂研究进展 [J]. *药品评价*, 2010, 7(17): 18-21.
- [7] Kipnes M S. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes: a review of phase II and III trials [J]. *Clin Invest*, 2011, 1(1): 145-156.
- [8] Ehrenkranz J R L, Lewis N G, Kahn C R. Phlorizin: a review [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2005, 21(1): 31-38.
- [9] Oku A, Ueta K, Arakawa K. T-1095, an inhibitor of renal Na⁺-glucose cotransporters, may provide a novel approach to treating diabetes [J]. *Diabetes*, 1999, 48(9): 1794-1800.
- [10] 潘剑宇, 周媛, 邹坤, 等. 筒鞘蛇菰的化学成分研究 [J]. *中草药*, 2008, 39(3): 327-331.
- [11] Ueta K, Ishihara T, Matsumoto Y. 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): 2655-2668.
- [12] 张富东, 李玲. 新型抗 2 型糖尿病药物钠-葡萄糖协

- 同转运蛋白 2 抑制剂研究进展 [J]. 国际药学研究杂志, 2011, 38(5): 375-380.
- [13] Boldys A, Okopien B. Inhibitors of type 2 sodium glucose cotransporters ——a new strategy for diabetes treatment [J]. *Pharmacol Rep*, 2009, 61(5): 778-784.
- [14] Katsuno K, Fujimori Y, Takemura Y. 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]. *Pharmacol Exp Ther*, 2007, 320(1): 323-330.
- [15] Komoroski B, Vachharajani N, Boulton D. Dapagliflozin, a novel SGLT2 inhibitor, induces dose-dependent glucosuria in healthy subjects [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2009, 85(5): 520-526.
- [16] Komoroski B, Vachharajani N, Feng Y. 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(5): 513-519.
- [17] List J F, Woo V, Morales E. Sodium-glucose cotransport inhibition with dapagliflozin in type 2 diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2009, 32(4): 650-657.
- [18] Suk Y K, Min J K, Jinhwa L. 1, 2, 4-Triazinyl-methylphenyl glucoside as novel C-aryl glucoside SGLT2 inhibitors [J]. *Bull Korean Chem Soc*, 2011, 32(8): 2938-2940.
- [19] Wilding J P, Norwood P, Tjoen C. 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(9): 1656-1662.
- [20] 邵 华, 赵桂龙, 刘 巍, 等. Dapagliflozin [J]. 现代药物与临床, 2010, 25(3): 232-234.
- [21] Apovian C M. Management of diabetes across the course of disease: minimizing obesity-associated complications [J]. *Diabetes Metab Syndrome Obesity: Targets Therapy*, 2011, 4: 353-369.
- [22] Mark S K. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes: a review of phase II and III trials [J]. *Clin Trial Outcomes*, 2011, 1(1): 145-156.
- [23] 王致峰, 赵桂龙, 刘 巍, 等. 含噻二唑环的硫代糖苷类 SGLT2 抑制剂的设计、合成与降血糖活性研究 [J]. 有机化学, 2010, 30(6): 849-859.
- [24] Gao Y L, Zhao G L, Liu W, et al. Thiadiazole-based thioglycosides as sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) Inhibitors [J]. *Chin J Chem*, 2010, 28(4): 605-612.
- [25] Gao Y L, Zhao G L, Liu W, et al. Design, synthesis and *in vivo* hypoglycemic activity of tetrazole-bearing N-glycosides as SGLT2 inhibitors [J]. *Indian J Chem*, 2010, 49B(11): 1499-1508.