

• 综述 •

钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂治疗 2 型糖尿病的临床研究进展

郝晨伟, 李正翔

天津医科大学总医院药剂科, 天津 300052

摘要: 2 型糖尿病是一种以胰岛素分泌缺陷、胰岛素抵抗或者两者并存所致的高血糖为特征的慢性代谢性疾病。早期血糖控制不佳可以促进微血管并发症的进展, 以及大血管风险的发生。虽然有众多的降糖药物在临床使用, 但只有约 50% 的患者能实现血糖控制, 传统药物仍存在某些不足, 因此, 需要开发具有新机制的治疗药物。钠-葡萄糖共转运蛋白 2 (SGLT2) 是近年来发现的具有全新作用机制的一个糖尿病治疗靶点。SGLT2 抑制剂通过抑制肾脏近端小管对葡萄糖的重吸收来增加尿中葡萄糖的排泄从而达到控制血糖的目的, 其独立于葡萄糖依赖的胰岛素途径, 能使低血糖发生风险降低。临床试验数据表明, SGLT2 抑制剂单药治疗与与传统降糖药物联合治疗均可以有效地控制血糖, 并改善胰岛素抵抗, 同时也有降血压和减少体质量作用。尽管后续的研究显示了 SGLT2 抑制剂具有良好的耐受性, 该类药物在临床上报道的意想不到的风险仍需要大量和长期的临床数据证实。

关键词: 2 型糖尿病; SGLT2 抑制剂; 糖化血红蛋白; 重吸收

中图分类号: R977 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2014)05-0463-09

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2014.05.021

Clinical research progress on sodium glucose cotransporter 2 inhibitors in treatment of type 2 diabetes

HAO Chen-wei, LI Zheng-xiang

General Hospital of Tianjin Medical University, Department of Pharmacy, Tianjin 300052, China

Abstract: Type 2 diabetes is a chronic metabolic disease characterized by impaired insulin secretion and/or reduced response of target tissues to insulin. Good glycemic control delays the development and slows the progression of micro- and macrovascular complications. Although there are numerous glucose-lowering agents in clinical use, only approximately 50% of type 2 diabetic patients achieve glycemic control, and undesirable side effects often exist in the traditional treatment. There is a need for novel treatment options that can help overcome these difficulties. Sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors have recently been developed as a novel potential therapeutic option for the treatment of type 2 diabetes. These drugs could lower the plasma glucose concentration through inhibition of the glucose reuptake in kidney, independent of insulin secretion and insulin action, with a consequent lower risk of hypoglycemia. The data of clinical trials with monotherapy as well as combination therapy show that SGLT2 inhibitors have a blood glucose-lowering effect and also reduce body weight. A follow-up study shows long-term efficacy and durability of these effects. SGLT2 inhibitors have the potential to reverse glucose toxicity and to improve the insulin resistance, blood pressure, and lipid profile. The available data suggest a good tolerability profile. However, clinicians should carefully prescribe these drugs in light of already reported and/or unexpected side-effects. Further studies in larger numbers and longer-term clinical use data are required to apply these agents in standard treatment of type 2 diabetes.

Key words: type 2 diabetes; reabsorption; sodium glucose transporter 2 inhibitors; glycosylated hemoglobin; reabsorption

据统计, 全球糖尿病患者高达 3.82 亿, 这个数字到 2035 年预计将上升到 5.92 亿^[1], 在该人群中 2 型糖尿病约占 90%^[2]。2 型糖尿病的特点是进展性

胰岛素抵抗和 β -细胞功能受损^[3-4]。长期高血糖以及特异性微血管并发症的进展, 严重影响患者的生活质量和寿命^[5-6]。理想的血糖控制是防止这些并发症

收稿日期: 2014-06-28

作者简介: 郝晨伟 (1984—) 女, 药师, 硕士, 研究方向为新药开发与新剂型研究。Tel: 13652027672 E-mail: haochenwei11@sina.com

*通信作者 李正翔 Tel: 13820893696 E-mail: lee41@sina.com

的发生,并减缓病情发展^[7-10]。目前,已有多种口服和注射制剂在临床上用来治疗 2 型糖尿病^[11]。其中,口服抗高血糖药物主要包括双胍类、磺酰脲类、 α -葡萄糖苷酶抑制剂、二肽基肽酶-4 抑制剂、格列奈类和噻唑烷二酮类;注射用抗高血糖药物包括肠促胰岛素相关的制剂,如利拉鲁肽和艾塞那肽,以及各种胰岛素。以上大多数药物最初能有效地控制血糖,但单药治疗时不能长期维持正常血糖浓度,往往需要多个抗高血糖药物联合应用^[12]。尽管有各种各样的治疗方案,仅有 50% 的 2 型糖尿病患者实现了糖化血红蛋白(HbA1c)低于 7.0%^[13]。此外,某些不良反应也限制了这些药物在临床上的使用,如胰岛素和胰岛素促泌剂可以导致低血糖和体质量增加,噻唑烷二酮与体质量增加和水肿相关,二甲双胍可以引起胃肠道反应和乳酸中毒风险。因此,2 型糖尿病的临床治疗需求尚未被满足,仍然需要开发具有新机制的治疗药物。

钠-葡萄糖共转运蛋白 2 (sodium-dependent glucose transporter 2, SGLT2) 是近年来发现的具有全新作用机制的一个糖尿病治疗靶点。SGLT2 抑制剂通过抑制肾脏近端小管对葡萄糖的重吸收来增加尿中葡萄糖的排泄从而达到控制血糖的目的,独立于葡萄糖依赖的胰岛素途径,低血糖发生风险降低^[14-16]。本文综述了 SGLT2 抑制剂的研究概况及临床研究进展。

1 SGLT2 抑制剂的研究概况

国内外第 1 个被研究充分的 SGLT 抑制剂是从天然苹果树的根皮中分离出来的根皮苷^[17]。虽然根皮苷可以通过抑制肾脏 SGLT 增加尿糖的排出,降低血糖和改善胰岛素抵抗,但是由于其 β -O-葡萄糖苷在小肠中容易被 β -葡萄糖苷水解酶水解导致口服吸收不佳和严重的胃肠道副作用,根皮苷的临床研究被迫停止^[18]。从 2000 年开始,研究人员根据根皮苷的分子骨架,对根皮苷的分子进行了优化,期望得到克服根皮苷缺点的 SGLT2 抑制剂作为降血糖药物。在早期的研究中人们根据根皮苷的结构进行衍生,发现了很多芳基 O-糖苷类 SGLT2 抑制剂。这些候选药物均曾经进入过 II 期临床阶段,但是在完成 II 期临床实验后均终止了进一步的临床研究。分析认为它们在人体上的药效可能有问题,尽管这些候选药物的体外活性很强,而且有些对 SGLT1/SGLT2 的选择性也很好,但是它们的 O-糖苷结构在人体内(肠道和血液中)极易被 β -葡萄糖

苷酶水解而失效,半衰期很短、血药浓度很低,因此要达到有临床意义的药效,其临床使用剂量必然会很高(>1 000 mg)。另外,在体内酶催化水解产生的苷元部分产生的不可预测的毒副作用也是一个重要的担忧。实际上,为了防止这些 O-糖苷类化合物在肠道内被 β -葡萄糖苷酶识别和水解,增加吸收,人们做了很多努力,譬如很多 O-糖苷类 SGLT2 抑制剂均以成酯前药的形式出现,在葡萄糖部分的 6-OH 位置上增加一个 MeOCO 或者 EtOCO,将 6-OH 转变成碳酸酯,这样就可以在口服时回避在肠道中被 β -葡萄糖苷酶识别和水解而增加吸收。但是,这些前药在被吸收入血液中后很快被酯酶水解变成原形药物,进而被 β -葡萄糖苷酶识别和水解,血药浓度仍然较低,苷元部分的安全性风险依然存在。

研究人员在芳基 O-糖苷类抑制剂的基础上,为了克服体内根皮苷的酶水解作用,发现了芳基 C-糖苷抑制剂,该类结构是目前研究的热点。其中,dapagliflozin 于 2012 年在欧洲和 2014 年在美国被批准^[19-20],canagliflozin 于 2013 年在美国被批准,ipragliflozin 于 2014 年在日本被批准,而这些或其他几个 SGLT2 抑制剂将很快在欧美和其他国家批准上市,详见表 1。

2 SGLT2 抑制剂的临床进展

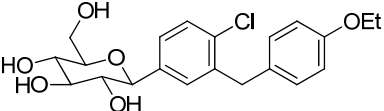
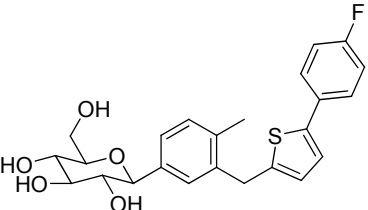
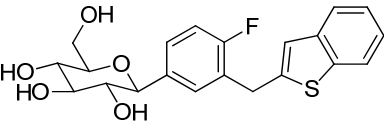
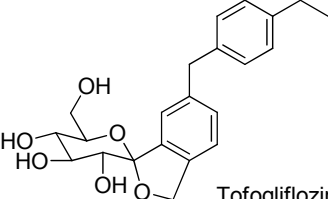
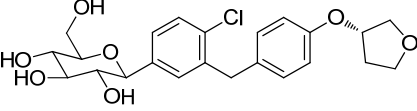
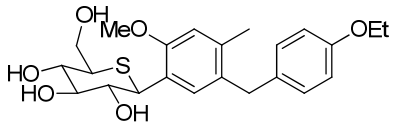
临床试验数据表明,上述 6 个已上市药物单药治疗 16~24 周均有降糖作用,并在减少体质量方面具有积极的效果。它们可以使 2 型糖尿病患者的 HbA1c 在基线水平上降低 0.58%~1.03%,同时体质量减少 2.2~3.4 kg(与排糖量有关,每天损失约 200~300 kcal)。SGLT2 抑制剂在白种人和亚洲人患者中未表现出种族差异^[21-22],该结果可能归因于 SGLT2 抑制剂独特的作用机制。此外,这种独特的作用机制使 SGLT2 抑制剂能在 2 型糖尿病发生发展的不同阶段有效地降低 HbA1c,并可以与传统降糖药物包括胰岛素联合使用^[23-24]。

2.1 Dapagliflozin

Dapagliflozin 是全球第 1 个批准上市的 SGLT2 抑制剂。在一项 24 周安慰剂对照的 III 期临床试验中,dapagliflozin (2.5、5、10 mg,每日 1 次)单用或与二甲双胍^[25]、格列美脲^[26]、匹格列酮^[27]及胰岛素^[28]联用,均能降低 2 型糖尿病患者的 HbA1c 和空腹血糖水平。长期随访试验也验证了 dapagliflozin 的积极疗效。Dapagliflozin 加入二甲双胍治疗 102 周可以持续的降低 HbA1c 水平、空腹血糖和体质

表 1 已经上市的 SGLT2 抑制剂的结构和研究状况

Table 1 Structures and research situation of SGLT2 inhibitors approved

编号	结构	研发公司	状态
1	 Dapagliflozin	BMS/Astra Zeneca	2012 在欧洲上市; 2014 年在美国上市
2	 Canagliflozin	Mitsubishi Tanabe/ Johnsons&Johnsons	2013 年先后在美国和欧洲上市
3	 Ipragliflozin	Astellas/Kotobuki	2014 年在日本上市
4	 Tofogliflozin	Chugai/Kowa	2014 年在日本上市
5	 Empagliflozin	Boehringer Ingelheim	2014 年在欧盟上市
6	 Luseogliflozin	Taisho	2014 年在日本上市

量, 且没有增加 2 型糖尿病患者由于单独使用二甲双胍而引起的低血糖风险^[29]。治疗 102 周, HbA1c 水平从基线 (8.06%) 的平均变化值为安慰剂组 +0.02%, 而 dapagliflozin 2.5、5 和 10 mg 剂量组分别为 -0.48% ($P=0.000\ 8$)、-0.58% ($P<0.000\ 1$) 和 -0.78% ($P<0.000\ 1$)。此外, 所有经 dapagliflozin 治疗患者的空腹血糖和体质量从基线水平持续降低, 而接受安慰剂的患者这 2 项指标则相应的增加。二甲双胍治疗血糖控制不佳的患者, 分别经 dapagliflozin ($\leq 10\text{ mg/d}$) 或格列吡嗪 ($\leq 20\text{ mg/d}$)

治疗 52 周, 观察到患者的 HbA1c 水平从基线降低约 0.52%, 二者的降糖效果类似, 表现出非劣效的关系; 但在体质量的变化方面, dapagliflozin 组从基线水平降低了 3.2 kg, 而格列吡嗪组则增加了 1.4 kg^[30]。对上述患者随访 4 年的数据表明, 2 个治疗组对 HbA1c 的控制效果均随着时间的推移而递减, 但与格列吡嗪相比, dapagliflozin 显示出更多持久的疗效 (HbA1c 基线变化值: -0.1% vs +0.2%, 95% 可信区间为 -0.51~-0.09); dapagliflozin 也具有持续和稳定的减肥作用 (体质量基线变化值: -3.95 kg

vs +1.12 kg, 95%可信区间为-6.21~-3.93); 并且 dapagliflozin 组可以降低患者的平均收缩压, 而格列吡嗪组未见此改变^[31]。

2.2 Canagliflozin

Canagliflozin 是第1个通过FDA审批的SGLT2抑制剂, 于2013年上市^[32]。在26周的单药治疗中, 与安慰剂(+0.14%)比较, canagliflozin 100和300 mg 治疗的患者 HbA1c 水平基线变化值分别为-0.77%和-1.03% ($P<0.001$)^[33]。在治疗52周时, 与西格列汀比较, canagliflozin 100和300 mg 治疗具有非劣效性, 其中 canagliflozin 300 mg 在降低HbA1c 方面疗效更佳(-0.88 vs -0.73%)^[34]。治疗26周时, 与安慰剂组(-1.2%)比较, canagliflozin 100和300 mg 组患者体质量基线平均变化值分别为-3.7%和-4.2% ($P<0.001$); 组治疗52周时, 与西格列汀(-1.3%)比较, canagliflozin 100和300 mg 患者体质量基线平均变化值分别为-3.8%和-4.2% ($P<0.001$)。同时, 在这2项研究中, canagliflozin 2个剂量均降低患者的空腹血糖和平均收缩压 ($P<0.001$)。在一项52周的联合治疗研究中, 与二甲双胍或磺酰脲类合用, canagliflozin 也可改善2型糖尿病患者的血糖, 降低体质量, 并且耐受性良好^[35]。治疗26周时, 与安慰剂组比较(-0.13%), canagliflozin 100和300 mg 组患者HbA1c 水平基线变化值分别为-0.85%和-1.06% ($P<0.001$); 治疗52周时, 与安慰剂组比较(0.01%), canagliflozin 治疗组患者HbA1c 水平基线变化值分别为-0.74%和-0.96% ($P<0.001$)。患者使用 canagliflozin 100 mg/d (-0.82%) 和300 mg/d (-0.93%) 联合二甲双胍治疗52周时, HbA1c 的降低水平不劣于格列美脲治疗组(格列美脲的剂量范围从起始剂量1 mg 到最高剂量6或8 mg; -0.81%)。Canagliflozin 300 mg/d 在降低HbA1c 方面优于格列美脲, 且在减少体质量方面2个剂量的 canagliflozin 都优于格列美脲, 其水平基线变化值分别为 canagliflozin 100 mg/d 组-3.7 kg, canagliflozin 300 mg/d 组-4.0 kg, 格列美脲组+0.7 kg^[35]。患者52周的基线特征和体质量变化, 与主要研究报道一致。在 canagliflozin 组, 大约2/3的体质量减少来自脂肪质量, 1/3来自瘦肉组织, 使用格列美脲体质量的增加包括脂肪和瘦肉组织。通过计算机断层扫描成像分析, canagliflozin 组的内脏脂肪组织比皮下脂肪组织略有减少。该研究的2年随访中, 与安慰剂组比较, canagliflozin 100

和300 mg 组, 及格列美脲的HbA1c 水平基线变化值分别为-0.65%、-0.746%和-0.55%, 而在体质量减少方面, 3组的水平基线变化值分别为-4.1%、-4.2%、+0.9%, canagliflozin 2个剂量组均优于格列美脲组^[36]。

2.3 Ipragliflozin

在日本进行的一项为期24周的临床试验中, 对于单独应用二甲双胍无法控制血糖的2型糖尿病患者, ipragliflozin (50 mg/d) 可以使患者的HbA1c 水平降低0.87%, 而安慰剂组则增加0.38% ($P<0.001$), 同时, 患者的体质量也有所下降(ipragliflozin 组-2.3 kg, 安慰剂组-0.6 kg)^[37]。在另一项长达52周的临床试验中, ipragliflozin (50~100 mg/d) 对2型糖尿病患者的HbA1c (-0.51%) 和体质量(-3.41 kg) 均具有较好的疗效^[38]。

2.4 Tofogliflozin

在日本进行的一项为期52周临床试验中, tofogliflozin 作为单药治疗或与其他口服抗糖尿病的药物联用治疗2型糖尿病患者的结果显示, tofogliflozin 可以改善血糖控制和减少体质量。治疗52周后, tofogliflozin (20、40 mg) 单药治疗患者HbA1c 水平的基线变化值均为-0.7%; 体质量改变分别为-3.1 kg (20 mg) 和-3.4 kg (40 mg)。联合治疗患者HbA1c 水平的基线变化值为-0.8% (20 mg) 和-0.9% (40 mg), 体质量改变分别为-2.5 kg (20 mg) 和-3.0 kg (40 mg)。此外, tofogliflozin 可以降低收缩压和舒张压、改善胰岛素抵抗, 以及增加血清脂联素和高密度脂蛋白水平^[39]。

2.5 Empagliflozin

对于2型糖尿病患者, empagliflozin 治疗12周可以促进葡萄糖排泄, 降低空腹血糖(empagliflozin 25 mg/d 组-31.1 mg/dL, 安慰剂组+0.8 mg/dL)、HbA1c 水平(empagliflozin 25 mg/d 组-0.63%, 安慰剂组+0.09%) 和体质量(empagliflozin 25 mg/d 组-2.0 kg, 安慰剂组-0.8 kg)^[40]。在一项随机、双盲试验中, empagliflozin (10、25 mg) 或安慰剂联合基础胰岛素治疗78周时, empagliflozin 能够显著降低HbA1c 水平(empagliflozin 10 mg 组-0.48%, empagliflozin 25 mg 组-0.64%, 安慰剂组-0.02%) 和体质量(empagliflozin 10 mg 组-2.2 kg, empagliflozin 25 mg 组-2.0 kg, 安慰剂组+0.7 kg)。此外, empagliflozin 10 mg 也可以显著降低收缩压(empagliflozin 4 mg 组-4.1 mmHg (1 mmHg=0.133

kPa), empagliflozin 25 mg 组-2.4 mmHg, 安慰剂组+0.1 mmHg)^[41]。在另一项随机、开放式的双盲研究中, empagliflozin(单药治疗剂量 10 mg 或 25 mg, 或与二甲双胍联用)和二甲双胍联用、西格列汀及其与二甲双胍联用, 第 90 周时 HbA1c 水平基线变化值分别为-0.34%~-0.63%、-0.56%和-0.40%; 体质量基线变化值分别为-2.2~-4.0 kg、-1.3 kg 和-0.4 kg^[42]。因此, 长期 empagliflozin 治疗可以在 2 型糖尿病患者中提供持续的血糖和体质量控制。

2.6 Luseogliflozin

在日本进行的一项为期 52 周的临床试验中, luseogliflozin 作为单药治疗或与其他 5 种口服抗糖尿病药物联用治疗 2 型糖尿病患者的结果显示, luseogliflozin 可以改善血糖控制和减少体质量。治疗 52 周后, luseogliflozin 单药治疗或与格列美脲、二甲双胍、DPP4 抑制剂、匹格列酮、格列奈类和 α -葡萄糖苷酶抑制剂联用后患者 HbA1c 水平的基线变化值分别为-0.50%、-0.63%、-0.61%、-0.52%、-0.60%、-0.59%和-0.68%; 同时, 体质量变化值分别为-2.7、-2.2、-2.9、-2.0、-2.3、-2.9 和-2.8 kg。此外, luseogliflozin 也可以降低血压, 并具有改善血脂(三酰甘油和高密度脂蛋白)的趋势^[43-45]。

3 SGLT2 抑制剂的安全性

3.1 尿路和生殖器感染

SGLT2 抑制剂的主要安全问题之一是由于其本身性质所引起的尿液中葡萄糖水平升高, 并导致尿路和生殖器感染, 电解质失衡, 并增加尿频。如尿路感染和生殖器感染在临床试验报告中的发生率为 2.8%(dapagliflozin 5 mg)和 7.2%(canagliflozin 100 mg)^[26,33]。在系统评估中, 应用 SGLT2 抑制剂治疗的患者尿路感染现象比那些接受安慰剂治疗组更普遍(优势比为 1.34, 95%可信区间为 1.03~1.74; $I^2=0\%$)^[46]。此外, 也有证据表明应用 SGLT2 抑制剂可以增加生殖道感染的发病率, 与安慰剂比较(优势比为 3.50, 95%可信区间为 2.46~4.99; $I^2=0\%$), 与传统降糖药物比较(优势比为 5.06, 95%可信区间为 3.44~7.45; $I^2=0\%$)。女性比男性更容易感染。

3.2 低血糖

由于 SGLT2 抑制剂的作用机制不依赖胰岛素分泌, 其不太可能引起低血糖风险, 这也是一些其他降糖药物的所不具备的特点^[47]。大多数治疗组的低血糖的发生率很低, 除了已接受或联合磺酰脲类

或胰岛素治疗的患者。

3.3 致癌风险

在接受 dapagliflozin 治疗的 5 478 名患者中, 有 9 例膀胱癌, 而对照组 3 136 名患者中仅有 1 例^[47-48]。接受 dapagliflozin 治疗的 2 223 名患者中, 有 9 例乳腺癌, 而对照组 1 053 名患者中也仅有 1 例^[48]。2011 年, FDA 顾问委员会投票反对批准 dapagliflozin 是因为担心其增加膀胱癌和乳腺癌的风险^[48-49], FDA 要求增加额外的临床试验数据以确定这种疗法的风险收益比率。进一步数据分析也正在确定 dapagliflozin 治疗可能增加患癌症的风险。2014 年 1 月, FDA 批准 dapagliflozin 用于在有 2 型糖尿病成人中作为辅助饮食和运动改善血糖控制^[19]。对每年大约披露 8 000 人的 9 个临床试验结果进行汇集分析, 在膀胱癌发病率方面并没有显示 canagliflozin 组(6 648 名患者中 5 例)和对照组(3 640 名患者中 4 例)有任何差异^[46]。同样, 乳腺癌的发病率 canagliflozin(2 827 名患者中 12 例)和对照组(1 501 名患者中 6 例)比较也并没有差异。然而, 临床医生必须谨慎关注临床上长期使用 SGLT2 抑制剂引起癌症风险的发生率, 因此, 长期随访数据和累积数据对分析癌症发病率和 SGLT2 抑制剂之间的关系是必需的。

3.4 心血管事件

对 14 项临床试验($n=6\ 300$)的荟萃分析表明, 与对照组相比, dapagliflozin 对心血管系统影响的优势比为 0.73(95%可信区间为 0.46~1.16; $I^2=0\%$)^[46]。在心血管疾病患者中进行 dapagliflozin 治疗的 2 个试验的汇集分析表明^[50-51], 与安慰剂组比较, dapagliflozin 复合心血管终点的风险率(心血管死亡、心肌梗死、卒中和住院治疗不稳定性心绞痛)为 1.07(95%可信区间为 0.64~1.72)^[52]。一项基于 10 个临床试验共纳入 10 474 名患者的数据显示, 与安慰剂和传统降糖药物对照组比较, canagliflozin 与增加复合心血管终点的结果无关。在 FDA 的报告中, 接受 canagliflozin(6 876 患者/年)治疗患者的非致死性卒中的发生率要高于对照组(3 470 患者/年)(风险比为 1.46, 95%可信区间为 0.83~2.58)。此外, 在特定心血管试验的前 30 天观察到的心血管事件发生率存在不平衡^[53], canagliflozin(13/2 886)和安慰剂(1/1 441)导致 HR 为 6.50(95%可信区间为 0.85~49.66), 可能归因于 canagliflozin 治疗后的体质损耗。这种不平衡在试验进行 30 d 后

并不明显。心血管事件和死亡的数据是不确定的。不平衡数值在接受 canagliflozin 所引起的非致命性卒中事件的患者数需要澄清和进一步确认。临床上使用的几个 SGLT2 抑制剂, 包括 canagliflozin 的心血管事件随访试验正在进行中。

3.5 其他

与其他降糖药物相比, SGLT2 抑制剂诱导的低血压风险更高(优势比为 2.68, 95%可信区间为 1.14~6.29)^[46]。在中度肾损伤患者中, 与安慰剂相比, dapagliflozin 和 canagliflozin 由于渗透性利尿和体积引起的肾脏相关的不良事件发病率增加。关于肝脏相关的不良事件, 接受 dapagliflozin 或 canagliflozin 的患者和对照组相比有轻微失衡, 这可能与研究药物无关。

4 展望

现有的临床试验表明, SGLT2 抑制剂在控制血糖水平和降低体质量方面具有积极疗效。由尿液排泄的热量造成的能量消耗可起到减肥或者平衡体质量的效应。随访试验也显示了这几种 SGLT2 抑制剂的长期有效性和作用的持久性, 如 dapagliflozin, 在改变 HbA1c 水平和降低体质量方面上优于磺脲类药物^[31]。此外, SGLT2 抑制剂也具有改善代谢和心血管危险因素(血压、血脂、脂联素和肝脏功能障碍引起的脂肪肝)的潜力。

SGLT2 抑制剂可能通过改善 β -细胞功能以及胰岛素抵抗在糖尿病的进展中起到预防作用。虽然这种作用首先是在动物模型中发现^[54-57], 但在临床研究中已经有一些关于 SGLT2 抑制剂改善 β -细胞功能的报道^[33-34]。这种预防作用可能是由于“糖毒性”的衰减而引起的间接影响, 因为 SGLT2 抑制剂的作用机制不依赖胰岛素分泌, 无论 β -细胞处于何种状态, SGLT2 抑制剂均可表现出良好的血糖控制作用和长期耐受性。与其他直接影响胰岛素分泌的抗糖尿病药物相比, SGLT2 抑制剂新颖的作用机制意味着该类物质可以联合其他口服抗糖尿病药物以及胰岛素在治疗 2 型糖尿病中发挥相加或协同效应。事实上, 联合的治疗方案已经在临床上显示出良好的疗效, 在降低 HbA1c 水平和体质量的作用不劣于使用单药治疗。

SGLT2 抑制剂作为单药治疗或与不导致低血糖的药物联合使用, 不会增加低血糖的风险。当然, 与可导致低血糖风险的药物如磺脲类药物和胰岛素联用时, 仍然存在低血糖的风险, 但该风险可被控

制。葡萄糖通过尿液排出也可引起 2 型糖尿病患者生殖器真菌感染, SGLT2 抑制剂可能不适合有这类病史的患者。大多数患者通常不发生感染, 或者是轻度感染, 如果早期识别是可以控制的。尿路感染也是如此, 试验发现 SGLT2 抑制剂使葡萄糖从尿液排出时, 小幅增加尿路感染的发病率。没有导致低血压的证据, 虽然 SGLT2 抑制剂导致渗透性利尿, 但没有导致脱水的证据, 当然在体液减少的患者不宜使用这类药物。此外, SGLT2 抑制剂需要足够的肾小球滤过使葡萄糖进入近端肾小管, 然后抑制其重吸收。肾小球滤过功能下降, 疗效可能会下降; 因此, 对于肾小球滤过率很低的患者, SGLT2 抑制剂治疗是不适用的。另外, 晚期 2 型糖尿病患者通常合并慢性肾脏病, 所以在选择 SGLT2 抑制剂治疗时需要考虑^[58-60]。SGLT2 作为糖尿病治疗的一个新靶点, 其抑制剂在临床应用的时间较短, 尽管其疗效得到广泛证实, 但其安全性和耐受性(如致癌性、对肾功能和血脂的作用)仍需更多的循证医学数据支持。

综上所述, 鉴于 SGLT2 抑制剂的作用途径与传统降糖药物具有本质的不同, 可避免传统药物的毒副作用, 并可与传统药物联合使用, 帮助早期、中期和晚期(肾功能尚可) 2 型糖尿病患者实现更理想的血糖控制, 其药物效益远高于安全风险。因此, 该类物质具有良好的临床应用前景, 该类物质的上市可为临床医生提供了一个全新的用药选择。

参考文献

- [1] International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas [S]. 6th edn. 2013.
- [2] Danaei G, Finucane M M, Lu Y, *et al.* National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants [J]. *Lancet*, 2011; 378: 31-40.
- [3] Prentki M, Nolan C J. Islet cell failure in type 2 diabetes [J]. *J Clin Invest*, 2006, 116: 1802-1812.
- [4] O'Rahilly S. Human obesity and insulin resistance: lessons from experiments of nature [J]. *Biochem Soc Trans*, 2007, 35: 33-36.
- [5] Pirola L, Balcerczyk A, Okabe J, *et al.* Epigenetic phenomena linked to diabetic complications [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2010, 6: 665-675.
- [6] L'Abbate A. Large and micro coronary vascular involvement in diabetes [J]. *Pharmacol Rep*, 2005, 57

- (Suppl.): 3-9.
- [7] UKPDS 34. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group [J]. *Lancet*, 1998, 352: 854-865.
- [8] UKPDS 33. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group [J]. *Lancet*, 1998, 352: 837-853.
- [9] Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, *et al.* Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 1995, 28: 103-117.
- [10] Holman R R, Paul S K, Bethel M A, *et al.* 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2008, 359: 1577-1589.
- [11] American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2014 [J]. *Diabetes Care*, 2014, 37 (Suppl 1): S14-S80.
- [12] Kahn S E, Haffner S M, Heise M A, *et al.* Glycemic durability of rosiglitazone, metformin or glyburide monotherapy [J]. *N Engl J Med*, 2007, 356: 1387-1388.
- [13] Ong K L, Cheung B M, Wong L Y, *et al.* Prevalence, treatment, and control of diagnosed diabetes in the U.S. National Health and Nutrition Examination Survey 1999 - 2004 [J]. *Ann Epidemiol*, 2008, 18: 222-229.
- [14] Rahmoune H, Thompson P W, Ward J M, *et al.* Glucose transporters in human renal proximal tubular cells isolated from the urine of patients with non-insulin-dependent diabetes [J]. *Diabetes*, 2005, 54: 3427-3434.
- [15] Bakris G L, Fonseca V A, Sharma K, *et al.* Renal sodiumglucose transport: role in diabetes mellitus and potential clinical implications [J]. *Kidney Int*, 2009, 75: 1272-1277.
- [16] 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.
- [17] Calado J, Santer R, Rueff J. Effect of kidney disease on glucose handling (including genetic defects) [J]. *Kidney Int Suppl*, 2011, 79: S7-S13.
- [18] Ehrenkranz J R, Lewis N G, Kahn C R, *et al.* Phlorizin: a review [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2005, 21: 31-38.
- [19] Rossetti L, Smith D, Shulman G I, *et al.* Correction of hyperglycemia with phlorizin normalizes tissue sensitivity to insulin in diabetic rats [J]. *J Clin Invest*, 1987, 79: 1510-1515.
- [20] 王玉丽, 王小彦, 赵桂龙, 等. 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 [J]. *现代药物与临床*, 2012, 27(2): 138-142.
- [21] Zambrowicz B, Freiman J, Brown P M, *et al.* LX4211, a dual SGLT1/SGLT2 inhibitor, improved glycemic control in patients with type 2 diabetes in a randomized, placebocontrolled trial [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2012, 92: 158-169.
- [22] Fukushima M, Suzuki H, Seino Y. Insulin secretion capacity in the development from normal glucose tolerance to type 2 diabetes [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2004, 66(Suppl 1): S37-S43.
- [23] Inagaki N, Kondo K, Yoshinari T, *et al.* Efficacy and safety of canagliflozin in Japanese patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled, 12-week study [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2013, 15: 1136-1145.
- [24] Zhang L, Feng Y, List J, *et al.* 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.
- [25] Cefalu W T, Leiter L A, Yoon K H, *et al.* Canagliflozin demonstrates durable glycemic improvements over 104 weeks versus glimepiride in subjects with type 2 diabetes mellitus on metformin [J]. *Diabetes*, 2013; 62(Suppl 1A): LB18.
- [26] Bailey C J, Gross J L, Pieters A, *et al.* Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: a randomised, doubleblind, placebo-controlled trial [J]. *Lancet*, 2010, 375: 2223-2233.
- [27] Strojek K, Yoon K H, Hrubá V, *et al.* Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with glimepiride: a randomized, 24-week, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2011, 13: 928-938.
- [28] Rosenstock J, Vico M, Wei L, *et al.* Effects of dapagliflozin, an SGLT2 inhibitor, on HbA1c, body weight, and hypoglycemia risk in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on pioglitazone monotherapy [J]. *Diabetes Care*, 2012, 35: 1473-1478.
- [29] Wilding J P H, Woo V, Soler N G, *et al.* Long-term efficacy of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus receiving high doses of insulin [J]. *Ann Intern Med*, 2012, 156: 405-415.
- [30] Bailey C J, Gross J L, Hennicken D, *et al.* Dapagliflozin add-on to metformin in type 2 diabetes inadequately

- controlled with metformin: a randomized, double-blind, placebocontrolled 102-week trial [J]. *BMC Med*, 2013, 11: 43.
- [31] Nauck M A, Del Prato S, Meier J J, *et al*. Dapagliflozin versus glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycemic control with metformin: a randomized, 52-week, double-blind, active-controlled noninferiority trial [J]. *Diabetes Care*, 2011, 34: 2015-2022.
- [32] Clar C, Gill J A, Court R, *et al*. Systematic review of SGLT2 receptor inhibitors in dual or triple therapy in type 2 diabetes [J]. *BMJ Open*, 2012, 2: 1-12.
- [33] Dietrich E, Powell J, Taylor J R. Canagliflozin: a novel treatment option for type 2 diabetes [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2013, 22: 1399-1408.
- [34] Stenlöf K, Cefalu W T, Kim K A, *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: 372-382.
- [35] Lavalley-González F J, 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: 2582-2592.
- [36] Cefalu W T, Leiter LA, Yoon K H, *et al*. Efficacy and safety of canagliflozin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (CANTATA-SU): 52 week results from a randomised, doubleblind, phase 3 non-inferiority trial [J]. *Lancet*, 2013, 382: 941-950.
- [37] Ferrannini E, Berk A, Hantel S, *et al*. Long-term safety and efficacy of empagliflozin, sitagliptin, and metformin: an active-controlled, parallel-group, randomized, 78-week open-label extension study in patients with type 2 diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2013, 36: 4015-4021.
- [38] Goto K, Kashiwagi A, Kazuta K, *et al*. Ipragliflozin reduces A1C and body weight in type 2 diabetes patients who have inadequate glycemic control on metformin alone: ILLUMINATE study [J]. *Diabetes*, 2012, 61: A269.
- [39] Haneda M, Seino Y, Sasaki T, *et al*. Luseogliflozin, a SGLT2 inhibitor, as add-on therapy to 5 types of oral antidiabetic drugs improves glycaemic control and reduces body weight in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Diabetologia*, 2013, 56(Suppl 1): S384.
- [40] Prato S D. Durability of dapagliflozin vs. glipizide as add-on therapies in T2DM inadequately controlled on metformin: 4-year data [J]. *Diabetes*, 2013, 62(Suppl 1A): LB17.
- [41] Ferrannini E, Seman L J, Seewaldt-Becker E, *et al*. The potent and highly selective sodium-glucose co-transporter (SGLT-2) inhibitor BI10773 is safe and efficacious as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Diabetologia*, 2010, 53: S351.
- [42] Rosenstock J, Jelaska A, Wang F, *et al*. Empagliflozin as add-on to basal insulin for 78 weeks improves glycemic control with weight loss in insulin-treated type 2 diabetes [J]. *Diabetes*, 2013, 62: A285.
- [43] Kawano H, Kashiwagi A, Kazuta K, *et al*. Long-term safety, tolerability and efficacy of ipragliflozin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: IGNITE [J]. *Diabetes*, 2012, 61(Suppl 1): A610.
- [44] Seino Y, Sasaki T, Fukatsu A, *et al*. Luseogliflozin, a SGLT2 inhibitor, improves glycaemic control and reduces body weight as monotherapy up to 52 weeks in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Diabetologia*, 2013, 56(Suppl 1): S384.
- [45] Inagaki N, Seino Y, Sasaki T, *et al*. Luseogliflozin, a selective SGLT2 inhibitor, added on to glimepiride for 52 weeks improves glycaemic control with no major hypoglycaemia in Japanese type 2 diabetes patients [J]. *Diabetologia*, 2013, 56(Suppl 1): S82.
- [46] Tanizawa Y, Araki E, Tobe K, *et al*. Efficacy and safety of tofogliflozin administered for 52 weeks as monotherapy or combined with other oral hypoglycaemic agents in Japanese patients with type 2 diabetes [J]. *Diabetologia*, 2013, 56(Suppl 1): S82-S83.
- [47] Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, *et al*. Sodiumglucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis [J]. *Ann Intern Med*, 2013, 159: 262-274.
- [48] Riser Taylor S, Harris K B. The clinical efficacy and safety of sodium glucose cotransporter-2 inhibitors in adults with type 2 diabetes mellitus [J]. *Pharmacotherapy*, 2013, 33: 984-999.
- [49] Food and Drug Administration. FDA Briefing Document NDA 202293. Dapagliflozin 5 and 10 mg [EB/OL]. (2011) [2014-7-15]. <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/UCM262994.pdf>.
- [50] Burki T K. FDA rejects novel diabetes drug over safety fears [J]. *Lancet*, 2012, 379: 507.
- [51] Cefalu W T, Leiter L A, Debruin T W, *et al*. Dapagliflozin treatment for type 2 diabetes mellitus patients with

- comorbid cardiovascular disease and hypertension [J]. *Diabetes*, 2012, 61(Suppl 1): A271.
- [52] Leiter L A, Cefalu W T, Debruin T W, *et al.* Efficacy and safety of dapagliflozin for type 2 diabetes mellitus patients with a history of cardiovascular disease [J]. *Diabetes*, 2012, 61(Suppl 1): A287.
- [53] European Medicines Agency. Assessment Report: Forxiga (Dapagliflozin) [EB/OL]. (2012) [2014-7-15]. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPA_R_-_Public_assessment_report/human/002322/WC500136024.pdf.
- [54] Matthews D R, Fulcher G, Perkovic V, *et al.* Efficacy and safety of canagliflozin (CANa), an inhibitor of sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2), added-on to insulin therapy +/- oral agents in type 2 diabetes [J]. *Diabetologia*, 2012, 55(Suppl 1): S314-S315.
- [55] Han S, Hagan D L, Taylor J R, *et al.* Dapagliflozin, a selective SGLT2 inhibitor, improves glucose homeostasis in normal and diabetic rats [J]. *Diabetes*, 2008, 57: 1723-1729.
- [56] Luippold G, Klein T, Mark M, *et al.* Empagliflozin, a novel potent and selective SGLT-2 inhibitor, improves glycaemic control alone and in combination with insulin in streptozotocin-induced diabetic rats, a model of type 1 diabetes mellitus [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2012, 14: 601-607.
- [57] Suzuki M, Honda K, Fukazawa M, *et al.* Tofogliflozin, a potent and highly specific sodium/glucose cotransporter 2 inhibitor, improves glycemic control in diabetic rats and mice [J]. *J Pharmacol Exp TherJ*, 2012, 341: 692-701.
- [58] Liang Y, Arakawa K, Ueta K, *et al.* Effect of canagliflozin on renal threshold for glucose, glycemia, and body weight in normal and diabetic animal models [J]. *PLoS ONE*, 2012, 7: e30555.
- [59] Nicolle L E, Capuano G, Ways K, *et al.* Effect of canagliflozin, a sodium-glucose cotransporter 2(SGLT2) inhibitors, on bacteria and urinary tract infection in subjects with type 2 diabetes enrolled in a 12-week, phase 2 study [J]. *Curr Med Res Opin*, 2012, 28: 1167-1171.
- [60] Kim Y, Babu A R. Clinical potential of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in the management of type 2 diabetes [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2012, 5: 313-327.