糖 尿 病

DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.000813

钠—葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂对糖尿病肾病的保护作用

胡钰梅，夏佳佳，任 伟
重庆医科大学附属第一医院内分泌科，重庆 400016）

[摘 要]钠_葡萄糖共转运蛋白 2（sodium-glucose cotransporters-2，SGLT2）抑制剂是一种新型的降糖药物。目前有研究表明 SGLT2 抑制剂除有效降低血糖外，对糖尿病肾病可能有保护作用，主要表现在减少尿蛋白、降低血尿酸、改善肾脏组织学及形态学的病理学改变等，可能与抗氧化、抗炎、抗纤维化，改善肾脏的高滤过，降血压等机制有关。

[关键词]钠_葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂；糖尿病；糖尿病肾病
[中图分类号]R587.1 [文献标志码]A [收稿日期]2015-06-04

Protection of sodium glucose cotransporter-2 inhibitors on diabetic nephropathy

Hu Yumei, Xia Jiajia, Ren Wei
(Department of Endocrinology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University)

[Abstract]Sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT2) inhibitors have been developed as a novel antihyperglycaemic agent. The current studies have shown that SGLT2 inhibitors can effectively lower blood glucose. In addition, SGLT2 inhibitor may play a role in the protection of the diabetic nephropathy, mainly to reduce urinary protein, lower blood uric acid, improve renal histological and morphological pathology, etc. The mechanism may be associated with its anti-oxidant, anti-inflammatory, anti-fibrotic effects, renal hyperfiltration improvement, blood pressure reduce, etc.

[Key words]sodium glucose cotransporter 2 inhibitors; diabetes mellitus; diabetic nephropathy

钠_葡萄糖共转运蛋白（sodium-glucose cotransporters，SGLTs）在体内以主动转运的方式逆浓度梯度转运葡萄糖，参与肾脏对葡萄糖的重吸收。目前研究发现人类的 SGLTs 包括 SGLT1、SGLT2、SGLT3、SGLT4、SGLT5 和 SGLT6。其中 SGLT2 主要表达于肾脏近曲小管 S1 节段，具有低亲和力、高转运能力，在肾脏重吸收约 90%的葡萄糖。在糖尿病（diabetes mellitus，DM）患者，SGLT2 的表达较正常人更多，导致肾脏重吸收葡萄糖的能力增加，从而使血糖水平进一步升高[1-2]。

SGLT2 抑制剂通过抑制肾脏对葡萄糖的重吸收，促进尿糖的排泄，降低血糖。与传统的口服降糖药物不同，SGLT2 抑制剂以不依赖胰岛素分泌及作用的机制来降低血糖，成为一种新型的降糖药物。目前 SGLT2 抑制剂包括：ipragliflozin、empagliflozin、dapagliflozin、canagliflozin、luseogliflozin、T-1095 等。目前 SGLT2 抑制剂的降糖效果得到了肯定，而 SGLT2 特异性表达于肾脏近曲小管上皮细胞的基底膜，因此 SGLT2 抑制剂降对肾脏的影响备受关注。

糖尿病肾病（diabetic nephropathy，DN）是糖尿病常见的微血管并发症之一，也是导致 DM 患者死亡的常见原因，因此有必要评估降糖药物对 DN 的影响。近年来有研究表明 SGLT2 抑制剂对 DN 有保护作用。本文就 SGLT2 抑制剂对 DN 具体的保护作用及其可能的机制综述如下。

1 SGLT2 抑制剂对糖尿病肾病的保护作用

近期一些相关的动物及临床研究显示 SGLT2 抑制剂对 1 型糖尿病（type 1 diabetes mellitus，T1DM）和 2 型糖尿病（type 2 diabetes mellitus，T2DM）患者的 DN 皆有保护作用，本文将从以下 3 个方面进行阐述。

1.1 减少尿蛋白

尿蛋白与 DN 的进展密切相关，减少尿蛋白可能减少 DM 肾脏终点事件的风险，所以减少尿蛋白成为保护肾脏的一个重要治疗途径。

Tahara 等[1]对链脲霉素诱导的 DM 大鼠分别给予 ipragliflozin 3 mg/kg 或安慰剂 4 周后发现，与安慰剂对照组相比，ipragliflozin 组尿白蛋白排泄明显减少[（664±188）μg/d vs.（2 160±360）μg/d，$P<0.05$]。Gembardt 等[3]通过建立 BTBR

作者介绍：胡钰梅，Email：huyumei2012@126.com，
研究方向：内分泌疾病的基础与临床。
通信作者：任 伟，Email：weiren67@aliyun.com。
基金项目：国家临床重点专科建设资助项目（编号：2011）。
优先出版：http://www.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20151109.1937.004.html（2015-11-09）

ob/ob 的小鼠模型进行研究，结果表明 empagliflozin 治疗 12 周后尿蛋白也减少。Yale 等[4]在 T2DM 患者中进行了一项随机双盲临床对照实验，结果表明 canagliflozin 100、300 mg 及安慰剂治疗 26 周后，尿白蛋白肌酐比（urinary albumin creatinine ratio，UACR）分别下降 29.9%、20.9%及 7.5%，由正常蛋白尿进展为微量及大量蛋白尿或者由微量蛋白尿进展为大量蛋白尿的比例分别为 5.1%、8.3%及 11.8%。另有学者对 dapagliflozin 进行了类似的临床研究，得到了一致的结果[5]。以上动物研究和临床研究所得结果，提示 SGLT2 抑制剂可能减少 T1DM 和 T2DM 的尿蛋白并延缓糖尿病肾病的进展，对肾脏具有保护作用。

1.2 降血尿酸

目前有临床研究表明 SGLT2 抑制剂能降低血尿酸水平。Chino 等[6]研究发现 luseogliflozin 5 mg 在治疗的第 1 天和第 3 天分别使血尿酸水平下降 1.39 mg/dL 及 1.76 mg/dL，同时尿酸排泄率增加。Musso 等[7]就 SGLT2 抑制剂对血尿酸水平的影响进行了 Meta 分析，该研究纳入了 2010 年 12 月之前的 13 项随机对照临床试验，结果发现不同的 SGLT2 抑制剂治疗后均能使血尿酸水平下降，如 dapagliflozin 治疗后可以使血尿酸下降约 41.50 μmol/L。

1.3 改善肾脏组织学及形态学的病理学改变

DN 的病理特征表现为肾小球的肥大，肾小球基底膜及系膜的扩张，足细胞减少及肾小球的硬化。肾脏的增大与 DN 的进展也密切有关，同时也是肾脏衰老的表现。一项关于 SGLT2 抑制剂在 T1DM 并发 DN 的小鼠中的研究发现 empagliflozin 治疗后能使肾脏重量下降，减小肾小球的体积，减轻肾脏增大的程度[8]。亦有研究者采用 T2DM 并发 DN 的小鼠模型进行研究，结果表明 T-1095 治疗 12 周后能显著减少肾小球基底膜的扩张[9]。Gembardt 等[3]在 BTBR ob/ob 小鼠的研究中发现 empagliflozin 可以改善糖尿病所致肾小球的肥大。以上动物研究表明无论是在 T1DM 还是 T2DM 并发的 DN，SGLT2 抑制剂均能减少肾小球基底膜的扩张及肾小球的肥大，减轻肾脏增大的程度，使肾脏组织学及形态学的病理学改变得到改善。

2 SGLT2 抑制剂保护糖尿病肾病可能的机制

基于 SGLT2 抑制剂的降糖作用，对 DN 应具有保护作用，因为高血糖本身就可能导致肾脏的损害。近年来有相关的动物及临床研究发现，SGLT2 抑制剂可能通过降糖及降糖之外的机制对 DN 起到保护作用。

2.1 抗氧化、抗炎、抗纤维化

高血糖可以使活性氧增加，导致氧化应激反应，还可以介导肾小管上皮细胞的炎症反应和纤维化。近来有研究证据表明氧化应激反应、炎症及纤维化参与了 DN 的发生和进展[10]。目前也有学者就 SGLT2 抑制剂在 DN 对氧化应激反应、炎症及纤维化的影响进行了相关的研究。

Panchapakesan 等[11]通过对人类肾小管上皮细胞的研究发现 empagliflozin 能减少高血糖诱导的 Toll 样受体-4 表达，减少核脱氧核糖核酸与核因子 κB（nuclear factor κB，NF-κB）及激活蛋白-1 的结合，从而减少胶原Ⅳ、白介素-6 的表达。因此推测 empagliflozin 可能通过阻断肾小管上皮细胞葡萄糖的转运来减少高糖毒性所致炎症和纤维化标志物的表达。Ojima 等[12]给予链脲霉素诱导的 DM 大鼠 empagliflozin 治疗 4 周后发现：①氧化应激和巨噬细胞的标志物表达下降，包括糖基化终末产物及其受体（AGE-RAGE）、8-羟基脱氧鸟苷（8-OHdG）、F4/80 等；②炎症和纤维化的基因表达下降，如单核细胞趋化蛋白-1、细胞间黏附分子-1、纤溶酶原激活物抑制物-1、转化生长因子-β 和结缔组织生长因子；③肾脏对肾小管损伤的标志物排泄的减少，如 8-羟基脱氧鸟苷、L 型脂肪酸结合蛋白等。另一项 TIDM 的小鼠模型研究得到了相似的结果：empagliflozin 可以减少 NF-κB、CCL2、CD14、IL6、TIMP-2 等炎性标志物的 mRNA 表达，同时发现 UACR 下降[8]。Terami 等[13]通过建立 db/db 小鼠模型发现 dapagliflozin 能减少肾脏巨噬细胞的浸润，改善肾小球系膜扩张和间质纤维化，抑制氧化应激及细胞凋亡。以上的体外实验及动物研究提示 SGLT2 抑制剂对 DN 有抗氧化、抗炎、抗纤维化的作用，从而可能减少对肾小球、肾间质的损害，对肾脏起到保护作用。

2.2 改善肾脏的高滤过

肾脏的高滤过是 DN 早期肾脏血流动力学异常的表现，可以反应肾小球内的压力，也是 DN 进展的危险因素。Thomson 等[14]在早期 T1DM 大鼠的研究中发现 dapagliflozin 治疗后可使单个肾单位肾小球滤过率（single nephron glomerular filtration rate，SNGFR）下降 33%。另一项 T1DM 并发 DN 小鼠（其 GFR 较野生型小鼠增加约 30%）的随机对照研究发现 empagliflozin 能减少尿蛋白，减轻肾脏增大的程度，同时肾小球滤过率（glomerular filtration rate，GFR）较对照组下降（255 μl/min vs. 397 μl/min），且独立于降血糖的作用[8]。Cherney 等[15]对存在肾脏高滤过的 T1DM 患者（血压正常，未使用 RAAS 抑制剂）给予 empagliflozin 25 mg qd 治疗 8 周，结果提示与基线水平相比较，empagliflozin 治疗后 GFR 下降[（72±23）ml/（min·1.73 m²） vs.（139±25）ml/（min·1.73 m²）]，同时肾血流量、有效肾血浆流量下降，肾血管阻力增加，从而降低了肾小球内的压力。这些研究结果表明 SGLT2 抑制剂能使 DN 患者的 GFR 从高滤过基础上降低，从而改善肾小球的高滤过，降低肾小球内的压力，这些作用可能独立于降血糖之外。

有研究发现 SGLT2 抑制剂降低肾脏的高滤过可能通过球管反馈的机制来实现：SGLT2 抑制剂可能增加远端肾小管中钠的转运，到达致密斑细胞的钠增加，而钠的转运是能量依赖性的，促进了三磷酸腺苷分解为腺苷，从而增加腺苷的产生，导致入球小动脉收缩，使肾脏血液灌注下降，进而使 SNGFR 下降，减少高滤过对肾脏的损伤[16-17]。

然而，在慢性肾脏疾病（chronic kidney disease，CKD）的患者，SGLT2 抑制剂能否使 GFR 从非高滤过率基础上进一步下降，是否具有肾脏保护作用呢？Yale 等[4,18]报告了一项 T2DM 并发 DN 的 CKD3 期患者的随机双盲临床对照研究，结果表明 canagliflozin 治疗 3 周后 GFR 由基线水平下降的幅度较安慰剂组增加 4 ml/（min·1.73 m²）~6 ml/（min·1.73 m²），26 周后 canagliflozin 组 GFR 有向基线水平恢复的趋势，52 周

后没有明显的变化，同时各阶段伴有 UACR 下降。Kohan 等[5]就 dapagliflozin 在 CKD3 期的 T2DM 患者的临床研究中的得到了类似的结果。这些临床研究表明在 CKD 患者，SGLT2 抑制剂在短期内虽然能使 GFR 从非高滤过率基础上进一步下降，但随后趋于稳定，同时伴随 UACR 下降，对肾脏仍具有一定的保护作用。

2.3 降血压

高血压是 DM 常见的合并症，而且在 DN 的进展中起到了重要的作用。控制血压可能减少肾脏结构和功能的损害，延缓肾脏疾病的进展。Vallon 等[8]研究发现 empagliflozin 在 Akita 小鼠中治疗 15 周后能使血压下降约 4 mmHg，同时能减弱肾脏重量增加的程度，减少尿蛋白。一项荟萃分析显示 dapagliflozin 可以使收缩压下降约 4.08 mmHg，舒张压下降约 1.16 mmHg[7]。另一项 T2DM 患者的随机对照临床实验得到了一致的结果：canagliflozin 100 mg 和 300 mg 分别能使收缩压下降 5.5 mmHg 与 6.7 mmHg，舒张压分别下降 0.7 mmHg 与 1.0 mmHg，同时尿蛋白/肌酐比值下降 16.4%与 28%[18]。上述动物及临床研究提示 SGLT2 抑制剂具有轻度降低血压的作用，同时可以减少尿蛋白，改善肾脏的大小，从而保护肾脏。

3 总结及展望

综上所述，SGLT2 抑制剂除了能有效降低血糖之外，还可能在 T1DM 和 T2DM 患者有减少尿蛋白、降血尿酸、改善肾脏组织学和形态学的病理学改变等作用，从而保护肾脏。而 SGLT2 抑制剂对肾脏的具体保护机制尚不明确，可能是通过抗氧化、抗炎、抗纤维化，改善肾脏的高滤过，降血压等实现（图 1）。然而 SGLT2 抑制剂在改善肾脏的高滤过、降低 GFR 的同时，是否会使血肌酐水平升高，降低内生肌酐清除率[5]，进一步加重肾功能损害，能否有效的保护 DN 及延缓向终末期肾病的进展，尚需更多深入的研究。



图 1 SGLT2 抑制剂保护糖尿病肾病可能的机制

Fig.1 Possible mechanism of SGLT2 inhibitor for protecting diabetic nephropathy

参 考 文 献

[1] Tahara A，Kurosaki E，Yokono M，et al.Effects of sodium-glucose cotransporter 2 selective inhibitor ipragliflozin on hyperglycaemia，oxidative stress，inflammation and liver injury in streptozotocin-induced type 1 diabetic rats[J].J Pharm Pharmacol，2014，66(7)：975-987.

[2] Rahmoune H，Thompson PW，Ward JM，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(12)：3427-3434.

[3] Gembardt F，Bartaun C，Jarzebska N，et al.The SGLT2 inhibitor empagliflozin ameliorates early features of diabetic nephropathy in BTBR ob/ob type 2 diabetic mice with and without hypertension[J].Am J Physiol Renal Physiol，2014，307(3)：317-325.

[4] 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.

[5] Kohan D，Fioretto P，Tang W，et al.Long-term study of patients with type 2 diabetes andmoderate renal impairment shows that dapagliflozin reduces weight and blood pressure but does not improve glycemic control[J].Kidney Int，2013，85(4)：962-971.

[6] Chino Y，Samukawa Y，Sakai S，et al.SGLT2 inhibitor lowers serum uric acid through alteration of uric acid transport activity in renal tubule by increased glycosuria[J].Biopharm Drug Dispos，2014，35(7)：391-404.

[7] Musso G，Gambino R，Cassader M，et al.A novel approach to control hyperglycemia in type 2 diabetes：sodium glucose co-transport (SGLT) inhibitors：systematic review and meta-analysis of randomized trials[J].Ann Med，2012，44(4)：375-393.

[8] Vallon V，Gerasimova M，Rose MA，et al.SGLT2 inhibitor empagliflozin reduces renal growth and albuminuria in proportion to hyperglycemia and prevents glomerular hyperfiltration in diabetic Akita mice[J].Am J Physiol Renal Physiol，2014，306(2)：194-204.

[9] Arakawa K，Ishihara T，Oku A，et al.Improved diabetic syndrome in C57BL/KsJ-db/db mice by oral administration of the Na(+)-glucose cotransporter inhibitor T-1095[J].Br J Pharmacol，2001，132(2)：578-586.

[10] Giacco F，Brownlee M.Oxidative stress and diabetic complications[J].Circ Res，2010，107(9)：1058-1070.

[11] Panchapakesan U，Pegg K，Gross S，et al.Effects of SGLT2 inhibition in human kidney proximal tubular cells-renoprotection in diabetic nephropathy?[J].PLoS One，2013，8(2)：e54442.

[12] Ojima A，Matsui T，Nishino Y，et al.Empagliflozin，an inhibitor of sodium-glucose cotransporter 2 exerts anti-inflammatory and antifibrotic effects on experimental diabetic nephropathy partly by suppressing AGEs-Receptor axis[J].Horm Metab Res，2015，47(9)：686-622.

[13] Terami N，Ogawa D，Tachibana H，et al.Long-term treatment with the sodium glucose cotransporter 2 inhibitor，dapagliflozin，ameliorates glucose homeostasis and diabetic nephropathy in db/db mice[J].PLoS One，2014，9(8)：e100777.

[14] Thomson SC，Rieg T，Miracle C，et al.Acute and chronic effects of SGLT2 blockade on glomerular and tubular function in the early diabetic rat[J].Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol，2012，302(1)：75-83.

[15] Cherney DZI，Perkins BA，Soleymanlou N，et al.Renal hemodynamic effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 1 diabetes mellitus[J].Circulation，2014，129(5)：587-597.

[16] Škrtić M，Cherney DZ.Sodium-glucose cotransporter-2 inhibition and the potential for renal protection in diabetic nephropathy[J].Curr Opin Nephrol Hypertens，2015，24(1)：96-103.

[17] Peene B，Benhalima K.Sodium glucose transporter protein 2 inhibitors：focusing on the kidney to treat type 2 diabetes[J].Ther Adv Endocrinol Metab，2014，5(5)：124-136.

[18] Yale JF，Bakris G，Cariou B，et al.Efficacy and safety of canagliflozin over 52 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease[J].Diabetes Obes Metab，2014，16(10)：1016-1027.

（责任编辑：唐秋姗）