

钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂与糖尿病心血管并发症研究进展

王建平*, 朱巧林

(南华大学附属第二医院内分泌科, 湖南 衡阳 421001)



王建平, 博士, 教授, 主任医师, 硕士研究生导师。中国医师协会代谢内分泌科医师分会委员, 湖南省健康管理学会老年代谢性疾病健康管理专业委员会副主任委员与中南大学湘雅二医院国家代谢性疾病临床研究中心第一届学术委员会委员。目前是湖南省内分泌学会委员, 湖南省糖尿病专业委员会委员, 湖南省预防医学会第一届糖尿病预防与控制专业委员会常委, 《中南医学科学杂志》第三届编委。主持省部级课题 4 项, 做为分中心负责人主持国家科技支撑计划项目 1 项, 发表医学论文 40 余篇。2012 年做为主要参与人获得湖南省科学技术进步一等奖 1 项。参编教材 4 部, 参编廖二元教授主编的《代谢内分泌学》第 3 版。

摘要: 心血管并发症是 2 型糖尿病 (T2DM) 患者致死致残的主要原因, 因此心血管并发症的防治尤为关键。钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 (SGLT-2) 抑制剂通过增加尿糖排泄发挥独特降糖作用, 为糖尿病治疗提供了一条新途径。在降糖作用以外, SGLT-2 抑制剂还通过促进尿糖排泄实现能量负平衡, 进而改善血糖、血脂、血压、体重水平, 改善胰岛细胞功能以及胰岛素抵抗, 有利于降低心血管危险因素, 降低对糖尿病心血管并发症的影响, 且不增加低血糖风险。

关键词: 钠-葡萄糖协同转运蛋白 2; 钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂; 糖尿病; 糖尿病心血管并发症
中图分类号: R587.1 **文献标识码:** A

Advance in the mechanism of protective effects of SGLT-2 inhibitors on diabetic cardiovascular complications

WANG Jianping, ZHU Qiaoling

(Department of Endocrinology, Affiliated Hospital of University of South China, Hengyang 421001, Hunan, China)

Abstract: Cardiovascular complications are the leading cause of death and disability in type 2 Diabetes (T2DM) patients, so the prevention and treatment of cardiovascular complications are especially critical. Sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT-2) inhibitors provide a new approach to the treatment of diabetes by the unique hypoglycemic mechanism of increasing urinary glucose excretion. In addition to the hypoglycemic effect, SGLT-2 inhibitors can promote the excretion of urine glucose, which provide an opportunity to achieve a negative energy balance, then improve the level of blood glucose, blood pressure, weight, islet cell function and insulin resistance, and do not increase the risk of hypoglycemia and achieve cardiovascular benefits ultimately.

Key words: Sodium-glucose cotransporter 2; Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor; Type 2 diabetes; Cardiovascular diseases

动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 是糖尿病心血管并发症最主要的病理特征, 心血管并发症是威胁 2 型糖尿病 (Type 2 Diabetes, T2DM) 患者生命的最突出、最严重的慢性并发症, 是 T2DM 患者的主要

收稿日期: 2018-09-21; 修回日期: 2018-10-12

基金项目: 湖南省教育厅重点项目 (17A189)。

* 通信作者, E-mail: wangjpppp@126.com.

死因,50%以上 T2DM 患者死于心血管并发症。合并 T2DM 的冠心病患者血管病变往往出现时间较早,程度较重,呈多支弥漫性病变,预后较差。因此,针对 T2DM 患者选择心血管获益的降糖药尤为必要。

钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 (Sodium-glucose co-transport 2, SGLT-2) 抑制剂是一类新型降糖药,恩格列净心血管结局研究 (EMPA-REG 研究)^[1] 结果显示 SGLT-2 抑制剂可使糖尿病患者心血管死亡、全因死亡、因心衰住院风险分别降低 38%、32% 与 35%,这是首个被 FDA 认为可能降低心血管死亡的降糖药,令“神药”二甲双胍望尘莫及。陆续公布的 SGLT-2 抑制剂心血管疗效比较研究 (CVD-REAL)^[2]、卡格列净的心血管评估研究 (CANVAS)^[3] 以及在瑞典完成的达格列净添加胰岛素治疗研究 (DAISY)^[4] 结果也得到类似的结论。另一项达格列净与心血管结局的大型研究 (DECLARE) 结果有待在 2019 年揭晓。本文主要针对 SGLT2 抑制剂的心血管获益及潜在机制与风险作一综述。

1 SGLT-2 抑制剂作用机理及种类

体内葡萄糖转运主要与钠-葡萄糖共转运蛋白 (sodium glucose co-transporter, SGLTs) 和葡萄糖转运蛋白 (glucose transporter, GLUT) 有关,其中 SGLT-2 尤为关键。SGLT-2 主要分布在肾脏近曲小管 S1 段,是一种低亲和力、高转运能力的转运体,其主要生理功能是在肾脏近曲小管完成肾小球滤过液中 90% 葡萄糖的重吸收,其余 10% 由 SGLT-1 完成^[5]。SGLT-2 抑制剂可阻碍肾小管近端对葡萄糖的重吸收,使过量的葡萄糖从尿液中排出,降低血糖。SGLT-2 抑制剂所带来的显著心血管获益具有多维性,SGLT-2 抑制剂在改善能量平衡、降血糖、降压、改善血脂代谢、减重以及抑制炎症及纤维化等方面均有优势,而各项获益因素之间又有着紧密联系,例如体重降低主要是由于 SGLT-2 抑制引起的尿葡萄糖排泄导致卡路里丢失和体内脂肪的减少,而减重也在一定程度上促进了血压下降和血脂变化。

目前全球共有 6 种 SGLT-2 抑制剂上市,分别为:Canagliflozin (卡格列净)、Dapagliflozin (达格列净)、Empagliflozin (恩格列净)、Ipragliflozin (依格列净)、Luseogliflozin (鲁格列净) 以及 Tofogliflozin (托格列净)。其中,达格列净、恩格列净及卡格列净已经通过国家食品药品监督管理总局 (CFDA) 的批准

在中国上市。

2 SGLT-2 抑制剂与 T2DM 患者心血管获益的可能机制

2.1 SGLT-2 抑制剂改善能量代谢 能量代谢与糖尿病的关系成为近年研究热点。能量过剩引起的餐后高血糖、游离脂肪酸水平升高等,导致胰岛素抵抗、高胰岛素血症,β 细胞代偿不足,最终导致 T2DM 患病率的迅猛增加^[6]。T2DM 患者不仅存在能量物质过剩,在能量利用方面也表现为障碍底物改变、产能效率低下,负荷增加。而 SGLT-2 抑制剂可以经双重路径即能量丢失及能量转化来改善能量代谢。一方面,SGLT-2 抑制剂通过减少肾小管对葡萄糖的重吸收,降低肾糖阈从而每天增加约 50~100 g 葡萄糖的排泄,增加每天 240~400 kcal 的能量丢失。另一方面,SGLT-2 抑制剂可能会通过增加肝脏酮体的合成引起代谢转变,使得酮体 (β-羟丁酸) 作为心脏与肾脏的代谢底物。Ferrannini 等^[7] 研究表明,在 SGLT2 抑制剂的作用下,胰岛素/胰高血糖素比值降低,游离脂肪酸氧化供能增加,β-羟丁酸被组织摄取与利用速度加快,并且优先于脂肪酸进行氧化,这种供能的选择在线粒体水平更有效率地提高了 O₂ 的摄取和转换;此外,应用 SGLT-2 抑制剂后可以使细胞外容量减少 5%~10%,血细胞比容增加,使组织中释放更多 O₂,二者共同导致 β-羟丁酸的分解加快,保护心血管功能。Obata A 等^[8] 同样观察到给予达格列净后使 Akt (蛋白激酶 B) 的磷酸化降低,引发脂肪组织中 HSL (激素敏感性甘油三酯脂肪酶) 的活化和脂解作用;在肝脏中,与氧化有关酶类的 mRNA 表达水平显著增加,催化酮体生成的 Hmgcs2 的 mRNA 表达水平显著增加,促使血清酮体显著增加。Esterline 等^[9] 研究表明 SGLT2 抑制剂驱动因持续性糖尿引起的夜间分解代谢增强,而不发生代偿性进食,带来心肾获益。

2.2 SGLT-2 抑制剂的降糖作用 T2DM 患者葡萄糖的重吸收明显增加,导致血糖进一步升高,而这种血糖重吸收增加主要归因于肾糖阈值增加 (220 mg/dL) 以及 SGLT-2 的过度表达^[10]。高血糖使血管内皮细胞功能紊乱,在血管高凝与炎症状态下,动脉粥样硬化随之而来^[11],加剧心血管疾病的发生。SGLT-2 抑制剂可抑制 SGLT-2 的功能,降低病理性升高的肾糖阈,抑制 30%~50% 的肾脏葡萄糖的重吸收,增加尿糖排泄从而降低体内的高糖毒

性。包含 34 项 SGLT2 抑制剂的临床研究(持续时间 ≥ 12 周)荟萃分析表明,相对于安慰剂组,SGLT2 抑制剂使 HbA1c 平均下降 0.69%,空腹血浆葡萄糖浓度平均下降 0.9 mmol/L^[12]。Lupsa 等^[13]提出在 SGLT2 抑制剂中,大剂量的卡格列净降低 HbA1c 最显著,可能是由于其在肠道中额外抑制 SGLT1 的缘故。由 Iemitsu 等^[14]发起的 ASSIGN-K 研究表明,对于 HbA1c 高、病程短的患者,HbA1c 可获得更大幅度的降低;在 HbA1c 为 $<7\%$ 、 $<8\%$ 和 $\geq 8\%$ 的 T2DM 患者中应用依格列净 12 周后 HbA1c 水平分别下降 0.17%、0.33%、1.16% (P 均 <0.05)。CANVAS 子实验研究^[15]结果表明,DPP-4 抑制剂联合卡格列净 100 mg 和 300 mg 的患者 HbA1c 分别降低 0.56% (95%可信区间 CI -0.78, -0.35)、0.75% (95%CI: -0.95, -0.54);GLP-1 受体激动剂联合卡格列净 100 mg/d 和 300 mg/d 的患者 HbA1c 分别降低 1.00%、1.06% (95%CI: -1.43, -0.69)。此外 SGLT2 抑制剂与胰岛素联用时,胰岛素剂量约减少 5.9~8.7IU/d^[16]。

低血糖的发作可能损害心脏保护作用,而 SGLT-2 抑制剂低血糖风险低。这是由于 SGLT2 被抑制后,下游的 SGLT1 在近端小管中葡萄糖的重吸收能力增强,当过滤的葡萄糖低于 SGLT1 的运输能力($\leq 80\text{g}/\text{天}$)时,则自然停止工作^[17]。此外,SGLT2 抑制剂调节能量代谢,包括物质代谢从糖代谢转化为脂代谢,确保葡萄糖依赖性器官(如大脑)的葡萄糖利用性,同时维持体内能量供应^[18]。因此 SGLT2 抑制剂作为单药治疗时低血糖风险很低,只有与其他药物联合使用时才可能出现低血糖^[19]。

2.3 SGLT-2 抑制剂的减重作用 肥胖与超重的特征在于过多的脂肪积聚,与高血压、T2DM 和非酒精性脂肪肝(NAFLD)的发病率高度相关。SGLT-2 抑制剂在单药和联合治疗中的减重作用均得到相关临床研究证实,成为肥胖糖尿病治疗新途径,其机制可能与尿糖排泄所致的能量丢失、机体物质代谢从糖代谢转换为脂代谢的过程增加以及通过渗透性利尿的作用增加液体的丢失^[20]有关。研究证实依格列净通过促进脂肪和糖的利用以及增强 FFA(游离脂肪酸)的 β -氧化来对抗肥胖,与 UCP1(解偶联蛋白-1)表达增强脂肪组织褐变促进脂肪酸产热并增加 UCPs(解偶联蛋白)的表达以及 M2 巨噬细胞的激活有关^[21]。为期 24 周的动物实验研究发现,早期的体重减轻(体重减轻 10~12 kg),最可能是尿葡萄糖排泄液体丢失,而持久的体重减轻(24 周后净重减轻 2~3 kg)的最大因素可能是由于糖代

谢转向脂肪分解和糖异生^[22]。一项纳入 1 450 名服用二甲双胍的 T2DM 患者的 III 期临床试验^[23]显示,与基线相比,合用卡格列净 100 mg/d 及 300 mg/d 后体重减轻为 4.1%、4.2%,而格列美脲组体重反而上升 0.9%。另一项纳入 1 549 名 T2DM 患者为期 104 周的临床研究^[24]也有类似的发现,并且双能 X 线骨密度仪扫描提示恩格列净组下降的体质量 90%归因于体内脂肪组织的下降,MRI 也显示恩格列净组患者腹部内脏脂肪及皮下脂肪较基线减少,且不影响肌肉含量及骨密度。Kanao 等^[25]在日本开展的一项临床研究表明,超重和肥胖(平均 BMI 约为 $30\text{ kg}/\text{m}^2$)的 T2DM 患者给予达格列净 5 mg/d 治疗 12 周后,T2DM 患者体重下降 1.3~2.3 kg,内脏脂肪检测提示内脏脂肪面积较皮下脂肪面积下降更显著。

2.4 SGLT-2 抑制剂的降压作用 高血压是 T2DM 患者心血管病变最常见的高危因素,且高血压与 T2DM 互为独立危险因素^[26],因而血压的有效控制可延缓心血管疾病的发生发展。SGLT-2 抑制剂在抑制葡萄糖重吸收的同时也抑制钠离子的重吸收,促进钠离子运输到致密斑,增加尿钠的排泄从而减少水钠潴留,降低血压;另外 SGLT-2 抑制剂阻断肾素-血管紧张素-醛固酮系统,血浆容量持续下降,降低动脉硬化程度及减轻体质指数均有益于血压的下降^[27]。一项为期 3 个月的小型临床研究^[28]发现,SGLT2 抑制剂的降压作用并不亚于噻嗪类利尿剂,应用噻嗪类利尿剂作降压药的患者,转换为 SGLT2 抑制剂组和非转换组之间基线和 3 个月后收缩压水平与舒张压水平无显著性差异。此外,一项纳入 2 286 例 T2DM 患者的研究^[29]发现 SGLT-2 抑制剂的显著降压作用,并且收缩压降低在肾小球滤过率(eGFR)较低的患者中效果更明显,按基线 eGFR 分为 ≥ 90 、60~89、30~59 和 $<30\text{ ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ 四组,使用依帕列净的第 24 周后收缩压与基线变化分别为-3.2 (95%可信区间 -4.9, -1.5) mmHg、-4.0 (-5.4, -2.6) mmHg、-5.5 (-7.6, -3.4) mmHg 和-6.6 (-11.4, -1.8) mmHg。

2.5 SGLT-2 抑制剂的调节脂代谢作用 糖尿病患者通常伴有脂质代谢紊乱,而 SGLT-2 抑制剂可改善脂质代谢紊乱。一项随机对照研究发现,在二甲双胍基础上增加达格列净治疗 102 周后,患者腰围减少 5 cm,脂肪质量减少 2.8 kg^[30]。另一项相似的研究表明,在达格列净治疗 52 周后,低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)水平降低 5.8%,高密度脂蛋白胆固醇(high density lip-

oprotein cholesterol, HDL-C) 水平升高 6.9%^[31]。SGLT-2 抑制剂可通过促进脂肪的合理分布,减少其在肝脏的沉积;另外, SGLT-2 抑制剂还可改善胰岛素抵抗及肝功能不全,为非酒精性脂肪肝的治疗提供新途径^[32],进而带来心血管获益。有研究发现,卡格列净可激活小鼠肝脏腺苷酸活化蛋白激酶,导致乙酰辅酶 A 羧化酶的磷酸化,脂质生成减少,同时促进脂质的氧化分解^[33]。此外, SGLT-2 抑制剂使用的实验组中,发现 HDL-C 水平升高,这可能是其抗动脉粥样硬化,对心血管系统产生保护作用的主要机制。也有研究者认为, SGLT-2 抑制剂的使用可能会引起 LDL-C 水平在第一年上升,随后降至基线水平,但小而密的 LDL-C 并不增加,且升高的 HDL-C 水平则保持稳定^[34]。

2.6 SGLT-2 抑制剂的降血尿酸作用 高尿酸血症 (HUA) 不仅是糖尿病肾病发生发展的独立危险因素,而且与 T2DM 患者的高血压和心血管疾病风险增加有关^[35]。SGLT2 抑制剂可以降低血清尿酸 (SUA),但具体机制尚不清楚,有证据表明是由于 SGLT2 抑制剂作用于葡萄糖转运蛋白 9 亚型 2 抑制了尿酸重吸收,导致尿酸排泄率的增加,从而减低 SUA^[36]。纳入 62 项研究共 34 941 名患者参加的荟萃分析表明应用 SGLT2 抑制剂后可使 SUA 有效降低 17.4~45.8 $\mu\text{mol/L}$ ^[37]。应用坎格列净后,20%~30% 的高尿酸血症患者能够达到正常的 SUA 水平^[38]。另一项多中心、随机、对照试验表明,在二甲双胍基础上加用达格列净 2.5、5、10 mg 以及安慰剂治疗 24 周后, SUA 分别下降 0.6、0.5、0.6 mg/dL 与 0.02 mg/dL^[39]。

2.7 SGLT-2 抑制剂改善血管内皮功能及抗炎抗纤维化作用 动脉粥样硬化 (AS atherosclerosis) 是糖尿病心血管并发症最主要的病理特征,其机制极其复杂,目前认为是动脉对内膜损伤作出一系列炎症纤维增生性反应的结果^[40]。有研究认为 T2DM 的病因与进行性细胞凋亡和细胞自噬受损而导致的 β 细胞功能逐渐丧失有关^[41]。动物实验证实在动脉粥样硬化早期,即可观察到内皮细胞自噬的受损,足以说明高血糖诱导内皮细胞自噬缺陷在动脉粥样硬化进展中的重要性^[42]。mTOR (哺乳动物雷帕霉素靶蛋白) 作为一种重要的丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶,是细胞代谢、增殖、存活、自噬等上游通路的汇合点。mTORC1 类似于一种营养感受器,当 SGLT2 抑制剂使用后,在低营养状态 (胰岛素和 AAs 处于低水平) 下, mTORC1 被抑制,自噬和溶酶体降解活跃,导致线粒体融合持续状态,抑制炎症的发生,保

护内皮功能,预防或减缓代谢性疾病的进展^[9]。

有研究表明恩格列净可能通过减少葡萄糖毒性,从而阻止内皮细胞功能障碍的发展,降低氧化应激,并在 ZDF (2 型糖尿病,肥胖模型) 大鼠中表现出抗炎作用^[43],同时通过 AKT-GSK-3 β 通路改善胰岛素抵抗缓解动脉粥样硬化^[44]。另外,卡格列净也可能通过 AMPK 通路抑制内皮细胞中 IL-1 β 刺激的细胞因子和趋化因子,发挥抗炎作用保护内皮细胞^[45]。另一项动物研究发现,应用 SGLT-2 抑制剂后,血清和器官中的如白介素-6 (IL-6)、单核细胞趋化因子 1 和肿瘤坏死因子 (TNF) 等炎症标志物降低^[46]。

脂联素是机体的脂质代谢和血糖稳态的调控网络中的重要调节因子。脂联素可以降低单核细胞的粘附作用,起到抗炎改善脂质代谢和血糖稳态,从而延缓动脉粥样硬化进程。动物研究发现,应用 SGLT2 抑制剂后,脂联素显著增加,进而减少巨噬细胞对氧化 LDL-C 的摄取并抑制泡沫细胞的形成,防止动脉粥样硬化进展^[47]。

3 SGLT-2 抑制剂的临床安全性

Miller EM 等分析,虽然 SGLT-2 抑制剂不依赖于胰岛素作用或分泌的独特降糖机制不增加低血糖风险,总体而言安全且耐受良好,但与胰岛素或磺脲类药物联用时仍需要注意调整相关药物的剂量^[19]。由于 SGLT-2 抑制剂促进葡萄糖从尿液排出,患者泌尿生殖道感染细菌和霉菌的风险有所增加。一项纳入了 77 项随机、对照试验,共有 50 820 名参与的荟萃分析^[48]显示,与对照组相比, SGLT-2 抑制剂尿路感染风险无明显差异 (2 526/29 086 与 1 278/14 940, 风险比 (RR) 1.05, 95% 置信区间 (CI) 0.98 至 1.12, 中等质量证据), 但 SGLT2 抑制剂增加生殖系感染的风险 (1 521/24 017 *vs.* 216/12 552; RR3.30, 95%CI 2.74 至 3.99; 中等质量证据) 具有统计学意义。另外, Fralick 等^[49]研究发现,与 DPP-4 抑制剂相比, SGLT-2 抑制剂可能增加“血糖不高 (血糖通常不超过 13.9 mmol/L, 易漏诊) 患者糖尿病酮症酸中毒”风险及下肢截肢与骨折风险^[13], 但有无因果关系尚不清楚, 其他风险如膀胱癌、以及急性肾损伤与 SGLT-2 抑制剂之间关系尚不明确。

4 总结与展望

目前市场上口服降糖药种类繁多, T2DM 患者

在选择降糖药的同时应兼顾降糖疗效及安全性,同时要综合管理各种心血管危险因素。SGLT-2 抑制剂在安全降糖的同时可带来改善能量代谢、降压、减重、降血脂、降尿酸、抗炎抗纤维化等心血管获益,但其确切的作用机制仍需更多的研究进一步探讨。总之,SGLT-2i 的心血管获益结果令人欣慰,为糖尿病患者带来了新希望,具有广阔的临床应用前景。

参考文献:

- [1] ZINMAN B, WANNER C, LACHIN JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(22): 2117-28.
- [2] KOSIBOROD M, CAVENDER MA, FU AZ, et al. Lower risk of heart failure and death in patients initiated on sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs: the CVD-REAL study (comparative effectiveness of cardiovascular outcomes in new users of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors [J]. *Circulation*, 2017, 136(3): 249-59.
- [3] NEAL B, PERKOVIC V, MAHAFFEY KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(7): 644-57.
- [4] NYSTROM T, BODEGARD J, NATHANSON D, et al. Novel oral glucose-lowering drugs are associated with lower risk of all-cause mortality, cardiovascular events and severe hypoglycaemia compared with insulin in patients with type 2 diabetes [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2017, 19(6): 831-41.
- [5] NAUCK MA. Update on developments with SGLT2 inhibitors in the management of type 2 diabetes [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2014, 11(8): 1335-80.
- [6] MA R CW, TSOI KY, TAM WH, et al. Developmental origins of type 2 diabetes: a perspective from China [J]. *Eur J Clin Nutr*, 2017, 71(7): 870-80.
- [7] FERRANNINI E, BALDI S, FRASCERRA S, et al. Shift to fatty substrate utilization in response to sodium-glucose co transporter 2 inhibition in subjects without diabetes and patients with type 2 diabetes [J]. *Diabetes*, 2016, 65(5): 1190-5.
- [8] OBATA A, KUBOTA N, KUBOTA T, et al. Tofogliflozin improves insulin resistance in skeletal muscle and accelerates lipolysis in adipose tissue in male mice [J]. *Endocrinology*, 2016, 157: 1029-42.
- [9] ESTERLINE, RL, VAAG A, OSCARSSON J, et al. Mechanisms in endocrinology: SGLT2 inhibitors: clinical benefits by restoration of normal diurnal metabolism? [J]. *European Journal of Endocrinology*, 2018, 178(4): R113-R25.
- [10] GIRARD J. Role of the kidneys in glucose homeostasis. Implication of sodium- glucose cotransporter-2 (SGLT-2) in diabetes mellitus treatment [J]. *Nephrol Ther*, 2017, 13(1): 35-41.
- [11] WONG DT, PURI R, RICHARDSON JD, et al. Myocardial 'no-flow' - diagnosis, pathophysiology and treatment [J]. *Int J Cardiol*, 2013, 167(5): 1798-806.
- [12] STORGAARD H, GLUUD LL, BENNETT C, et al. Benefits and harms of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2016, 11(11): e0166125.
- [13] LUPSA BC, INZUCCHI SE. Use of SGLT2 inhibitors in type 2 diabetes: weighing the risks and benefits [J]. *Diabetologia*, 2018, 61(10): 2118-25.
- [14] IEMITSU K, IIZUKA T, TAKIHATA M, et al. Factors influencing changes in hemoglobin A1c and body weight during treatment of type 2 diabetes with ipragliflozin: interim analysis of the ASSIGN-K study [J]. *J Clin Med Res*, 2016, 8(5): 373-8.
- [15] FULCHER G, MATTHEWS DR, PERKOVIC V, et al. Efficacy and safety of canagliflozin when used in conjunction with incretin-mimetic therapy in patients with type 2 diabetes [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2016, 18(1): 82-91.
- [16] 纪立农, 郭立新, 郭晓蕙, 等. 钠-葡萄糖共转运蛋白 2 (SGLT2) 抑制剂临床合理应用中国专家建议 [J]. *中华糖尿病杂志*, 2016, 24(10): 865-70.
- [17] RIEG T, VALLON V. Development of SGLT1 and SGLT2 inhibitors [J]. *Diabetologia*, 2018, 61(10): 2079-86.
- [18] VALLON V, THOMSON S C. Targeting renal glucose reabsorption to treat hyperglycaemia: the pleiotropic effects of SGLT2 inhibition [J]. *Diabetologia*, 2017, 60(2): 215-25.
- [19] MILLER EM. Role of the kidney in glucose homeostasis: implications for SGLT-2 inhibition in the treatment of type 2 diabetes mellitus [J]. *J Fam Pract*, 2017, 66(2): 3-5.
- [20] ROSENTHAL N, MEININGER G, WAYS K, et al. Canagliflozin: a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor for the treatment of type 2 diabetes mellitus [J]. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2015, 1358(1): 28-43.
- [21] XU L, OTA T. Emerging roles of SGLT2 inhibitors in obesity and insulin resistance: focus on fat browning and macrophage polarization [J]. *Adipocyte*, 2017, 11: 1-8.
- [22] ABE T, MATSUBAYASHI Y, YOSHIDA A, et al. Predictors of the response of HbA1c and body weight after SGLT2 inhibition [J]. *Diabetes & Metabolism*, 2018, 44(2): 172-4.
- [23] LEITER LA, YOON KH, ARIAS P, et al. Canagliflozin provides durable glycemic improvements and body weight reduction over 104 weeks versus glimepiride in patients with type 2 diabetes on metformin: a randomized, double-blind, phase 3 study [J]. *Diabetes Care*, 2015, 38(3): 355-64.
- [24] RIDDERSTRALE M, ANDERSEN KR, ZELLER C, et al. Comparison of empagliflozin and glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 104-week randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trial [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2014, 2(9): 691-700.
- [25] KANAKO K, KUNIHIRO S, CHIE A, et al. The effects of intermittent use of the SGLT-2 inhibitor, dapagliflozin, in overweight patients with type 2 diabetes in Japan: a randomized, crossover, controlled clinical trial [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2017, 18(8): 743-51.
- [26] ALIARZADEH B, MEANEY C, MOINEDDIN R, et al. Hypertension screening and follow-up in children and adolescents in a Canadian primary care population sample: a retrospective cohort study [J].

- CMAJ Open, 2016, 4(2):230-5.
- [27] THOMAS M C, CHERNEY D Z I. The actions of SGLT2 inhibitors on metabolism, renal function and blood pressure [J]. *Diabetologia*, 2018, 61(10):2098-107.
- [28] KIMURA T, SANADA J, SHIMODA M. Switching from low-dose thiazide diuretics to sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor improves various metabolic parameters without affecting blood pressure in patients with type 2 diabetes and hypertension [J]. *J Diabetes Investig*, 2018, 9(4):875-81.
- [29] CHERNEY DZI, COOPER ME, TIKKANEN I, et al. Pooled analysis Of phase III trials indicate contrasting influences of renal function on Blood pressure, body weight, and HbA1c reductions with Empagliflozin [J]. *Kidney Int*, 2018, 93:231-44.
- [30] MATTHAEI S, BOWERING K, RHNWEDDER K, et al. Durability and tolerability of dapagliflozin over 52 weeks as add on to metformin and sulphonylurea in type 2 diabetes [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2015, 17(11):1075-84.
- [31] GHOSH RK, BANDYOPADHYAY D, HAJM A, et al. Cardiovascular outcomes of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors; a comprehensive review of clinical and preclinical studies [J]. *Int J Cardiol*, 2016, 1(212):29-36.
- [32] KOMIYA C, TSUCHIYA K, SHIBA K, et al. Ipragliflozin improves hepatic steatosis in obese mice and liver dysfunction in type 2 diabetic patients irrespective of body weight reduction [J]. *PLoS One*, 2016, 11(3):e0151511.
- [33] HAWLE YS, FORD RJ. The Na⁺/Glucose cotransporter inhibitor canagliflozin activates AMPK by inhibiting mitochondrial function and increasing cellular AMP levels [J]. *Diabetes*, 2016, 65(9):2784-94.
- [34] BRIAND F, MAYOUX E, BROUSSEAU E, et al. Empagliflozin, via switch high metabolism toward lipid utilization, moderately increases LDL cholesterol levels through reduced LDL catabolism [J]. *Diabetes*, 2016, 65(7):2032-8.
- [35] SHARAF E, DIN UAA, SALEM MM, et al. Uric acid in the pathogenesis of metabolic, renal, and cardiovascular diseases: a review [J]. *J Adv Res*, 2017;8:537-48.
- [36] 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.
- [37] ZHAO Y, XU L, TIAN D, et al. Effects of sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors on serum uric acid level: A meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Diabetes Obesity and Metabolism*, 2017, 20(2):458-62.
- [38] TIKKANEN I, NARKO K, ZELLER C, et al. EMPAREG BP investigators: empagliflozin reduces blood pressure in patients with type 2 diabetes and hypertension [J]. *Diabetes Care*, 2015;38:420-8.
- [39] SHA S, POLIDORI D, HEISE T, et al. Effect of the sodium glucose co-transporter 2 inhibitor canagliflozin on plasma volume in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2014, 16:1087-95.
- [40] RADEMAKERS T, VAN DER, VORST EP, et al. Adventitial lymphatic capillary expansion impacts on plaque T cell accumulation in atherosclerosis [J]. *Sci Rep*, 2017, 28(7):452-63.
- [41] MARRIF HI, AL-SUNOUSI SI. Pancreatic β cell mass death [J]. *Front Pharmacol*, 2016, 7:83.
- [42] FAN W, HAN D, SUN Z, et al. Endothelial deletion of mTORC1 protects against hindlimb ischemia in diabetic mice via activation of autophagy, attenuation of oxidative stress and alleviation of inflammation [J]. *Free Radical Biology and Medicine*, 2017, 108:725-40.
- [43] HAN J H, OH T J, LEE G, et al. The beneficial effects of empagliflozin, an SGLT2 inhibitor, on atherosclerosis in ApoE^{-/-} mice fed a western diet [J]. *Diabetologia*, 2017, 60(2):364-76.
- [44] SEBASTIAN S, MATTHIAS O, ALINA H, et al. The SGLT2 inhibitor empagliflozin improves the primary diabetic complications in ZDF rats [J]. *Redox Biol*, 2017, 13:370-85.
- [45] SARAH J, MANCINI D, DARIA BOYD D, et al. Canagliflozin inhibits interleukin-1 β -stimulated cytokine and chemokine secretion in vascular endothelial cells by AMP-activated protein kinase-dependent and independent mechanisms [J]. *Sci Rep*, 2018, 27:8(1):52-76.
- [46] WANG XX, LEVI J, LUO Y. SGLT2 Expression is increased in human diabetic nephropathy: SGLT2 inhibition decreases renal lipid accumulation, inflammation and the development of nephropathy in diabetic Mice [J]. *J Biol Chem*, 2017, 92(13):5335-48.
- [47] CHEN L, KLEIN T, LEUNG PS. Effects of combining linagliptin treatment with BI-38335, a novel SGLT2 inhibitor, on pancreatic islet function and inflammation in db/db mice [J]. *Curr Mol Med*, 2012, 12(8):995-1004.
- [48] LIU J, LI L, LI S, et al. Effects of SGLT2 inhibitors on UTIs and genital infections in type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis [J]. *Sci Rep*, 2017, 6:7(1):2824.
- [49] FRALICK M, SCHNEEWEISS S, PATOMO E. Risk of diabetic ketoacidosis after initiation of an SGLT2 inhibitor [J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(23):2300-2.

(本文编辑:蒋湘莲)