Miner Res,2009,24(2):274-282.
[21] Shimoji S,Miyaji H,Sugaya T,et al. Bone perforation and placement of collagen sponge facilitate bone augmentation [J]. J Periodontol,2009,80(3):505-511.
[22] Verdugo F,D'Addona A,Ponton J. Clinical,tomographic, and histological assessment of periosteal guided bone regeneration with cortical perforations in advanced human critical size defects[J]. Clin Implant Dent Relat Res, 2012,14(1):112-120.
[23] Oh KC,Cha JK,Kim CS,et al. The influence of perforating the autogenous block bone and the recipient bed in dogs. Part I: a radiographic analysis[J]. Clin Oral Implants Res,2011,22(11):1298-1302.
[24] Cha JK,Kim CS,Choi SH,et al. The influence of perforating the autogenous block bone and the recipient bed in dogs. Part II: histologic analysis[J]. Clin Oral Implants Res,2012,23(8):987-992.
[25] Sencimen M,Aydintug YS,Ortakoglu K,et al. Histomorphometrical analysis of new bone obtained by distraction osteogenesis and osteogenesis by periosteal distraction in rabbits[J]. Int J Oral Maxillofac Surg,2007,36(3):235-242.
[26] Oda T,Kinoshita K,Ueda M. Effects of cortical bone perforation on periosteal distraction: an experimental study in the rabbit mandible[J]. J Oral Maxillofac Surg,2009,67(7):1478-1485.
[27] Yamauchi K,Takahashi T,Funaki K,et al. Implant placement for periosteal expansion osteogenesis using β-tricalcium phosphate block: An experimental study in dogs[J]. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2009,108(6):861-866.
[28] Yamauchi K,Takahashi T,Funaki K,et al. Histological and histomorphometrical comparative study of β-tricalcium phosphate block grafts and periosteal expansion osteogenesis for alveolar bone augmentation[J]. Int J Oral Maxillofac Surg,2010,39(10):1000-1006.
[29] 姚淑东,宋庆高,邓金勇,等. 硬腭骨膜牵张成骨过程中 ACTA 和 FS 的表达研究[J]. 实用口腔医学杂志,2012,28(1):34-38.

(收稿日期:2013-09-06 修回日期:2013-10-10)

·综 述·

未成熟儿脑电图发育规律及研究进展

徐 娜[1]综述,黄 志[2△]审校
(重庆医科大学附属儿童医院:1.神经电生理中心;2.神经内科 400014)

关键词:脑电描技术;胎儿发育;婴儿,新生,疾病
doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.34.044 **文献标识码**:A **文章编号**:1671-8348(2013)34-4211-04

新生儿脑电图(electroencephalography,EEG)主要用于诊断新生儿惊厥、评价新生儿大脑功能状态以及判断新生儿脑损伤的预后,具有方便、敏感、可靠、无创等优点[1]。近年,新生儿重症监护(neonatal intensive care,NIC)急救技术的发展提高了早产儿特别是极早产儿的存活率,但早产儿常伴有不同程度的神经发育损伤。虽然导致这些后遗症的原因很多,但多数学者认为与新生儿时期脑损伤密切相关[2-4]。而 EEG 不仅在评价新生儿脑损伤程度,预测远期预后方面有重要价值,同时也是一种评估大脑发育成熟水平非常有效的检测手段。本文就近年来国内外对未成熟儿 EEG 发育规律研究进展作一综述。

1 未成熟儿脑电图发育过程

新生儿 EEG 与矫正胎龄(conceptional age,CA)密切相关,特别是早产儿,EEG 主要为不连续图形(discontinuous tracing,TD),即高波幅暴发波形与低平脑电活动交替出现,其总的变化趋势是随孕龄(gestational age,GA)或 CA 的增加,暴发段(busrts)的波幅逐渐降低,暴发间歇期(interburst intervals,IBI)逐渐缩短,连续性逐渐增加[5-7]。

1.1 GA 24～25 周 组织行为状态:无睡眠周期,脑电活动的变化与行为不一致。背景活动:背景活动为极度不连续图形(very discontinuous tracing,VTD)。暴发段为大于或等于 50 μV的各种慢波,持续时间小于或等于 60 s,IBI<60 s[8-10]。但 Vecchierini 等[11]报道暴发段持续时间可长达 83 s。EEG 特点:δ 波/活动单相或双相,呈同步暴发,波形光滑,很少重叠 α/θ 节律,多数波幅大于 300 μV,频率为 0.3～1.0 Hz。颞区 δ 波单个或呈短程暴发,右侧占优势;枕区和中央区 δ 波双侧或单侧出现,波形光滑或重叠快节律(枕区多为 5～9 Hz,中央区节律更快)。额区 δ 波数量少见,存在两种形式:1 种尖而快,1 种波形较光滑、频率较慢,两种波形有时可重叠快节律。弥散性或颞区尖样 θ 节律暴发:多呈双侧出现,波幅约 200 μV[9]。此期还可见少量的颞、枕区锯齿波,波幅小于 300 μV[12-13]。EEG 反应性:EEG 对刺激无反应。

1.2 GA 26～27 周 组织行为状态:初具睡眠周期轮廓,脑电活动的变化与行为不一致。背景活动:背景活动主要为 VTD。暴发期持续时间较前增加,可长达 83 s。IBI<60 s。可出现短暂的半不连续图形(semi-discontinuous tracing,STD)[8-10]。EEG 特点:δ 波/活动多为双相,形态光滑或重叠少量 α/θ 节律;多数波幅大于 300 μV,频率为 0.3～1.0 Hz。中央区占优势,枕区高幅 δ 波多呈同步暴发。各种波幅的 θ 波常见于尖样波形暴发中,可高达 200 μV,数量较前更多,主要见于颞区既颞区尖样 θ 节律[9]。EEG 反应性:EEG 对刺激反应罕见。

作者简介:徐娜(1981～),硕士,技师,主要从事早产儿脑电图发育规律及判断预后的研究。 △ **通讯作者**,Tel:13708332572;E-mail:huangzhi3500@yahoo.com.cn。

1.3 GA 28～29 周 组织行为状态：依靠行为观察及多导生理参数可初步区分动态清醒(active wakefulness，AW)期、动态睡眠(active sleep，AS)期和静态睡眠(quiet sleep，QS)期[14]。背景活动：背景活动仍为 TD。但连续性增加，暴发期能持续达 160 s 或更长，IBI＜30 s[8-10]。EEG 特点：δ 波/活动单相或双相，仍呈高波幅(30～300 μV)，低频率(0.5～2.0 Hz)，可重叠 α/θ 节律。后头部占优势，同步性降低，但在两侧枕区仍持续同步，且数量最多，频率最慢。颞区 δ 波波幅中等，趋于消失。中央区 δ 波常见，波幅较低。而前头部 δ 波少见。此期还可见少量 δ 刷形波(即重叠 α/β 节律的 δ 波)。θ 波/节律：主要局限于颞、枕区，以左颞区为著，形态类似尖波，也可呈弥漫同步暴发，波幅 20～260 μV 或更高，较前更常见[9]。EEG 反应性：EEG 开始对刺激出现反应。

1.4 GA 30～31 周 组织行为状态：脑电活动与行为准则有良好的一致性，可分辨 AW、AS、QS 期。背景活动 AW 期 EEG 常被运动伪迹所掩盖；AS 期 EEG 主要为连续性图形(continuous tracing，CT)或 STD；QS 期为 TD，暴发期持续时间大于或等于 3 s，IBI≤20 s[8-10]。EEG 特点：δ 波/活动波幅降低，多为 100～200 μV，频率 0.7～2.0 Hz。光滑的 δ 波罕见或消失，重叠 θ 节律的 δ 波持续存在，以枕或枕颞区占优势。δ 刷形波数量增多，且多为双侧同步或弥散性出现。θ 波/活动：波幅常大于或等于 25 μV，颞区占优势，主要见于 QS 期[9]。EEG 反应性：EEG 对刺激有反应，且随年龄的增加 EEG 改变越明显。给予刺激时，AS 期出现一过性波幅降低；QS 期出现一过性连续性活动。

1.5 GA 32～34 周 组织行为状态：根据多导生理参数可区分 AW、AS、QS 期，但安静清醒(quiet wakefulness，QW)期仍罕见。背景活动：清醒期和 AS 期主要为 CT。QS 期为 TD。慢波暴发持续时间增加，IBI 持续时间减少。有学者认为 GA 32 周 IBI≤15 s，GA 34 周 IBI≤10 s[9]。EEG 特点：此期最大的特点是 δ 刷数量最多，颞区 θ 活动全面衰减。δ 刷：波幅降低，频率增加(1～2 Hz)，GA 34 周时数量达高峰，枕区占优势。颞区高幅尖样 θ 活动：于 GA 32 周 AS 期消失，GA 33～34 周 QS 期消失。一过性尖波或棘波：主要出现在额区或颞区，双侧同步或各自独立出现，波形光滑，不完整。

1.6 GA 35～36 周 组织行为状态：通过 EEG 可区分 AW、QW、AS、QS 期。GA 36 周时 AS 可分为两个期：AS1(于 QS 之前)，AS2(于 QS 之后)。背景活动：清醒和 AS 期出现各种频率的连续性活动。QS 期：仍为 TD 或 STD，或称交替图形(trace alternant，TA)。IBI＜10 s[9]。EEG 特点：δ 刷主要见于 QS 期，清醒及 AS 期仍可见，枕区占优势。前头部非节律性慢波即额区短程暴发的频率 1～3 Hz、波幅 50～100 μV 的单相或多相 δ 波出现在 AS 期。θ 活动：波幅降低、呈弥散性出现，AS2 较 AS1 期多见。额区一过性尖波和颞区尖波在 QS 期较多见，其他部位的一过性尖波减少。

1.7 GA 37～38 周 组织行为状态：可区分 AW、QW、AS1、AS2 和 QS 期。背景活动：清醒和 AS 期，为多频率的连续性背景活动。QS 期：为 TA 或 STD[9]。EEG 特点：枕区 δ 刷占优势，典型 δ 刷逐渐在 AS 期消失，QS 期也逐渐减少，至 CA 40～44 周左右仅偶见。CA44 周后，应在任何状态下消失。前头部非节律性慢波在 AS1 期清晰可见。θ 活动于 rolandic 区占优势，多见于 AS2 期。额区一过性尖波：逐渐减少，至 CA 40 周时可见于少数正常新生儿，CA 44 周后消失。颞区尖波可持续到 CA 50 周。

2 未成熟儿常见异常脑电图波形

2.1 畸形 δ 波/δ 刷 畸形 δ 波/δ 刷的特点为缺乏光滑性、基底更宽、峰-峰波幅大于 400 μV[15-16]。与生理性 δ 波相比，其频率更慢、波幅更高、机械形态、类似齿轮状。这种波形与异常尖波如 PRSW 见于慢性期异常，归为紊乱波型。但是，CA 28 周前这些波形很难判断是正常或异常，需要长期随访才能作出诊断。如果颞区锯齿波于 CA＞33 周，δ 刷形波于 CA＞36 周还持续存在，则能明确判断为异常[16]。

2.2 rolandic 区阳性尖波(positive rolandic sharp waves，PRSW) 1972 年 Cukier 等首次报道 PRSW 与脑室内出血(intraventricular haemorrhage，IVH)有关；现在研究普遍认为 PRSW 与白质坏死或脑室周围白质软化(periventricular leukomalacia，PVL)有关[17]。PRSW 是早产儿(GA 28～32 周)和极早产儿(GA＜28 周)PVL 的特异性标志；是运动发育障碍的特异性、敏感性标志；也是严重痉挛性双侧瘫痪或四肢瘫痪的敏感性标志，但特异性较差[16,18-19]。Baud 等[20]还发现 PRSW 的出现早于超声扫描异常。PRSW 出现在 C3、C4、CZ 导联，CZ 占优势，为宽基底的阳性尖波，波幅 20～200 μV，时程小于 500 ms，单个或短程暴发性出现，快节律能重叠于尖波上。分为两种类型(A、B 型)。A 型 PRSW：双极导联于 C3、C4、CZ 呈反相波，能与背景活动明确区分，可以单侧或双侧、同步或不同步出现。形态多样、单一或尖波上重叠快节律，一般用频率(每分钟出现的数量)来定量。每分钟出现 1 个及以上 PRSW 时，与白质损伤和运动损伤明确相关。Marret 等[21]研究认为每分钟至少出现 2 个 PRSW 是严重运动发育损伤最特异性的标志之一。PRSW 主要见于 GA＜34 周的早产儿。B 型 PRSW 不易与背景活动区分开，主要见于 GA＞34 周，预后价值不确定。

2.3 发作性放电 EEG 表现为背景活动突然、一过性的改变，持续数秒至数分钟，常见形式为短暂连续的节律性尖波或棘波，和(或)单一形态的 δ/θ 波，而 α 波罕见[22-24]。早产儿最常见的形式为节律性 δ 波放电[25]。放电波的波幅、频率可改变或不改变，放电部位呈局灶或多灶性，伴或不伴临床惊厥发作。发作可呈单个发作，也可呈间歇性，反复发作，可从一个区转移到另一个区，甚至呈癫痫持续状态。发作性放电常伴严重的背景活动异常，但也可能正常[26]。

2.4 紊乱波型 早产儿中，紊乱波型包括畸形 δ 波/δ 刷，多灶性尖波如 PRSW，生理性节律波的缺失以及半球内不对称，其中畸形 δ 波/δ 刷是紊乱波最典型的代表[16,27-28]。紊乱波型与深部白质损伤及运动损伤后遗症有关。

2.5 不成熟波型 不成熟波型指相对于同胎龄正常婴儿，EEG 部分波形不成熟且至少相差 2 周[16]，如较大胎龄的早产儿持续出现较小胎龄早产儿所特有的不成熟波，与 GA 不等的波形的出现或减少，以及 IBI 延长等。近期有作者报道抑制期即 IBI 延长与严重的白质损伤密切相关[29]。

2.6 频繁反复出现的棘波或尖波 病理性的棘、尖波在各种状态下均可出现，可呈多灶性或局灶性。恒定在某一部位反复出现的棘、尖波，在排除额或颞区一过性尖波后，应认为是异常放电[16,30]。

2.7 颞区阳性尖波(positive temporal sharp waves，PTSW) 双极导联中 PTSW 在 T3、T4 导联呈反相波，单相或双相，波幅大于 50 μV，最大时程达 400 ms。PTSW 很难与生理性 θ 活动暴发区分开，GA 31～33 周早产儿最常见。PTSW 的出现率

随胎龄的增加而降低，但也可出现在整个婴儿期。一些学者认为 PTSW 是正常的一过性不成熟波形。尽管如此，有学者发现超声提示严重皮层异常的婴儿和超声正常、但有缺血缺氧性脑病或代谢性疾病的早产儿，其 PTSW 出现的频率增加，这些患儿 PTSW 的波幅、时程均增加。所以在连续 EEG 记录中高波幅的 PTSW 或 PTSW 大量持续存在可被认为是异常[16]。

2.8 额、枕区尖波 额、枕区尖波常难与生理性一过性尖波区别。通常认为额区正相尖波，且波幅大于 100 μV 以及枕区负相尖波，波幅大于 150 μV 有病理意义。当额、枕区尖波出现的密度（或称频率）每分钟大于 0.1 个时，则为病理性异常[16]。与额区尖波比较，枕区尖波更有病理意义。

3 结 语

综上所述，由于新生儿尤其早产儿脑发育的阶段性和特殊性，因此其脑电生理发育也有其特殊性、复杂性和与脑发育密切相关联的规律性。但是许多早产儿，包括部分成熟的新生儿由于受各种病理、生理因素的影响，使脑的发育出现各种不同程度的损害或延迟，相应在脑电生理（EEG）上表现出各种异常，因此利用 EEG 检查具有无创、安全、易于反复监测等特点，不仅可以明确区分临床难以判断的新生儿、早生儿惊厥性发作及非惊厥性发作，而且还能判断新生儿，特别是早产儿脑损伤的情况以及大脑发育的成熟度，是预测、评估早产儿，特别是极早产儿运动神经及认知功能后遗症的敏感检测方法之一[31-33]。但是，至今为止，新生儿特别是早产儿的 EEG 国际上还没有一个统一的标准，需要广大学者更加深入、细致地研究，从而制定更加全面、可靠的判断标准，指导临床实践。

参考文献：

[1] Khan RL, Nunes ML, Garcias da Silva LF, et al. Predictive value of sequential electroencephalogram (EEG) in neonates with seizures and its relation to neurological outcome[J]. J Child Neurol, 2008, 23(2): 144-150.

[2] Marlow N, Wolke D, Bracewell MA, et al. Neurologic and developmental disability at six years of age after extremely preterm birth[J]. N Engl J Med, 2005, 352(1): 9-19.

[3] Mikkola K, Ritari N, Tommiska V, et al. Neurodevelopmental outcome at 5 years of age of a national cohort of extremely low birth weight infants who were born in 1996-1997[J]. Pediatrics, 2005, 116(6): 1391-1400.

[4] Hayashi-Kurahashi N, Kidokoro H, Kubota T, et al. EEG for predicting early neurodevelopment in preterm infants: an observational cohort study[J]. Pediatrics, 2012, 130(4): 891-897.

[5] Plouin P, Kaminska A, Moutard ML, et al. Developmental aspects of normal EEG[J]. Handb Clin Neurol, 2013(111): 79-85.

[6] Niemarkt HJ, Andriessen P, Peters CH, et al. Quantitative analysis of maturational changes in EEG background activity in very preterm infants with a normal neurodevelopment at 1 year of age[J]. Early Hum Dev, 2010, 86(4): 219-224.

[7] Wallois F. Synopsis of maturation of specific features in EEG of premature neonates[J]. Neurophysiol Clin, 2010, 40(2): 125-126.

[8] Vecchierini MF, Andrre M, d'Allest AM. Normal EEG of premature infants born between 24 and 30 weeks gestational age: terminology, definitions and maturation aspects[J]. Neurophysiol Clin, 2007, 37(5): 311-323.

[9] André M, Lamblinb MD, d'Allestc AM, et al. Electroencephalography in premature and full-term infants. Developmental features and glossary[J]. Neurophysiol Clin, 2010, 40(2): 59-124.

[10] Selton D, Andre M, Hascoët JM. Normal EEG in very premature infants: reference criteria[J]. Clinical Neurophysiol, 2000, 111 (12): 2116-2124.

[11] Vecchierini MF, d'Allest AM, Verpillat P. EEG patterns in 10 extreme premature neonates with normal neurological outcome: qualitative and quantitave data[J]. Brain Dev, 2003, 25(5): 330-337.

[12] Biagioni E, Frisonea MF, Larochea S, et al. Occipital sawtooth: a physiological EEG pattern in very premature infants[J]. Clin Neurophysiol, 2000, 111(12): 2145-2149.

[13] Biagioni E, Frisone MF, Laroche S, et al. Maturation of cerebral electrical activity and development of cortical folding in young very preterm infants[J]. Clin Neurophysiol, 2007, 118(1): 53-59.

[14] Cherian PJ, Swarte RM, Visser GH. Technical standards for recording and interpretation of neonatal electroencephalogram in clinical practice[J]. Ann Indian Acad Neurol, 2009, 12(1): 58-70.

[15] Kidokoro H, Okumura A, Watanabe K. Abnormal brushes in reterm infants with periventricular leukomalacia[J]. Neuropediatrics, 2006, 37(5): 265-268.

[16] Tich SN, d'Allest AM, Villepin AT, et al. Pathological features of neonatal EEG in preterm babies born before 30 weeks of gestational age[J]. Neurophysiol Clin, 2007, 37(5): 325-370.

[17] Lamblin MD, André M, Auzoux M, et al. Indications of electroencephalogram in the newborn[J]. Arch Pediatr, 2004, 11(7): 829-833.

[18] Flores Guevara R, Giannuzzi R, Nosralla Mde O, et al. Positive slow waves in the EEG of premature infants between 24 and 36 weeks of conceptional age. Clinical[J]. Neurophysiology, 2008, 119(1): 180-189.

[19] Biagioni E, Bartalena L, Boldrini A, et al. Electroencephalography in infants with periventricular leukomalacia: prognostic features at preterm and term age[J]. J Child Neurol, 2000, 15(1): 1-6.

[20] Baud O, d'Allest AM, Lacaze-Masmontil T, et al. The early diagnosis of periventricular leukomalacia in premature infants with positive rolandic sharp waves on serial electroencephalography[J]. J Pediatr, 1998, 132(5): 813-817.

[21] Marret S, Parain D, Jeannot E, et al. Positive rolandic sharp waves in the EEG of the premature newborn: a five year prospective study[J]. Arch Dis Child, 1992, 67(7): 948-951.

[22] Boylan GB, Stevenson NJ, Vanhatalo S. Monitoring neo-

natal seizures[J]. Semin Fetal Neonatal Med, 2013, 18(4):202-208.

[23] Pisani F, Copioli C, Di Gioia C, et al. Neonatal seizures: relation of ictal video-electroencephalography (EEG) findings with neurodevelopmental outcome[J]. J Child Neurol, 2008, 23(4):394-398.

[24] Silverstein FS, Jensen FE. Neonatal seizures[J]. Ann Neurol, 2007, 62(2):112-120.

[25] Patrizi S, Holmes GL, Orzalesi M, et al. Neonatal seizures: characteristics of EEG ictal activity in preterm and fullterm infants[J]. Brain Dev, 2003, 25(6):427-437.

[26] Nagarajan L, Palumbo L, Ghosh S. Neurodevelopmental outcomes in neonates with seizures: a numerical score of background electroencephalography to help prognosticate[J]. J Child Neurol, 2010, 25(8):961-968.

[27] Selton D, André M, Debruille C, et al. EEG at 6 weeks of life in very premature neonates[J]. Clin Neurophysiol, 2010, 121(6):818-822.

[28] Okumura A, Hayakawa F, Kato T, et al. Developmental outcome and types of chronic-stage EEG abnormalities in preterm infants[J]. Dev Med Child Neurol, 2002, 44(11):729-734.

[29] Liu YF, Tong XM, Zhou CL, et al. Relationship between degree of white matter damage and EEG changes in premature infants early after birth[J]. Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi, 2013, 15(5):321-326.

[30] 刘晓燕. 临床脑电图学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2008:575.

[31] Le Bihannic A, Beauvais K, Busnel A, et al. Prognostic value of EEG in very premature newborns[J]. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2012, 97(2):106-109.

[32] Randò T, Ricci D, Luciano R, et al. Prognostic value of EEG performed at term age in preterm infants[J]. Childs Nerv Syst, 2006, 22(3):263-269.

[33] Murray DM, Ryan CA, Boylan GB, et al. Prediction of seizures in asphyxiated neonates: correlation with continuous video-electroencephalographic monitoring[J]. Pediatrics, 2006, 118(1):41-46.

(收稿日期:2013-09-22 修回日期:2013-10-22)

·综 述·

达格列净的临床应用进展

陈燕梅 综述,李志勇△ 审校

(重庆医科大学附属永川医院内分泌科 402160)

关键词:达格列净,2 型糖尿病,钠-葡萄糖协同转运蛋白受体 2 抑制剂,临床应用

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.34.045 **文献标识码**:A **文章编号**:1671-8348(2013)34-4214-03

国际糖尿病联盟 2011 年最新统计数据显示,全球估计有 3.662 亿糖尿病患者,每 10 秒钟就有 3 人新诊断为糖尿病,按照这个增长速度,估计到 2030 年,糖尿病患病率人数将达4.38 亿[1]。糖尿病及其并发症将成为家庭和社会的严重经济负担。一项为期 20 年糖尿病前瞻性研究报告指出,初发糖尿病人良好血糖控制可以减少患糖尿病并发症的风险[2]。目前的降糖药物,发挥生物效能多与胰岛素有关,但随着病程延长,胰岛细胞进行性衰竭,胰岛素抵抗增强,降糖药物降糖效能会减弱,同时因降糖药物副作用例如腹胀、恶心、水肿、体质量增加、低血糖等使得糖尿病患者血糖控制不佳,据统计只有 33%的糖尿病患者血糖控制达标[3]。因此开发不良反应小、安全的新型降糖药物变得非常有意义,于是钠-葡萄糖协同转运蛋白受体 2 抑制剂(sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor, SGLT2) 应运而生。达格列净是 SGLT2 抑制剂的代表,通过抑制肾小管葡萄糖重吸收降低血糖,因其特殊作用机制,不会出现的低血糖、恶心、水肿等不适,很可能成为新型口服降糖药物。

1 肾脏的葡萄糖调节作用

除了肝脏外,肾脏也是糖代谢调节的重要器官。正常肾小球滤过率约为 180 mL/L,在滤过的同时,每天约有 900 mmol/L(约 162 g)葡萄糖从肾脏重吸收入血[4],维持体内能量供应和血糖稳定。肾小管葡萄糖重吸收依靠两类转运:SGLTs、葡萄糖转运体(glucose transporters, GLUTS)[5]。SGLTs 主要分布在肾小管管腔侧,负责重吸收葡萄糖进入肾小管管壁内,再依靠位于管壁侧的 GLUTs 将葡萄糖转运至血液或者组织供机体利用。SGLTs 可分为 SGLT1 和 SGLT2 两类,SGLT2 主要分布于肾小管曲段 S1 段[6],是一种高容量、低亲和力的转运蛋白,负责重吸收约 90%的葡萄糖。SGLT1 分布在小肠上皮和肾小管直段(S3 段),负责重吸收剩下的 10%葡萄糖,它是 1 种低容量、高亲和力的转运蛋白质。两种 SGLTs 受体的分布特点和生物学特性,为健康个体葡萄糖完全重吸收提供了保障。同时因为 SGLT1 同样在小肠表达,SGLT1 抑制可出现严重的腹泻,称之为葡萄糖-半乳糖吸收不良症。所以 SGLT2 成为较理想的抑制靶点。

正常个体葡萄糖滤过和重吸收保持平衡,一般很少出现尿糖,但当血糖达到或超过肾糖阈(11 mmol/L)时,尿糖出现阳性。在实际人体中,因各肾单位结构和功能的不同,每个肾单位的葡萄糖最大转运量(TmG)有一定差异,实际上当血糖达到 10 mmol/L 时候,肾小管的某些 SGLTs 已经达到饱和,就会有尿糖产生,这种理论与实际差值称之为“偏离”[7]。健康受试者肾小管 TmG 平均为 375 mg/min[8],而糖尿病患者肾小球最大葡萄糖转运率(the maximal transport rate for glucose, TmG)TmG 较健康人体增高约 20%[9],进一步研究发现,TmG

作者简介:陈燕梅(1987~),硕士在读,主要从事糖尿病基础与临床研究 △ **通讯作者**,Tel:13883108568;E-mail:lzy_333529@sohu.com。