

- 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, Debrulle 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<sup>△</sup> 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, 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, 糖尿病患者人数将达 4.38 亿<sup>[1]</sup>。糖尿病及其并发症将成为家庭和社区的严重经济负担。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<sup>[2]</sup>。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<sup>[3]</sup>。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<sup>[4]</sup>, 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)<sup>[5]</sup>。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<sup>[6]</sup>, 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”<sup>[7]</sup>。健康受试者肾小管 TmG 平均为 375 mg/min<sup>[8]</sup>, 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%<sup>[9]</sup>, 进一步研究发现, TmG

增高与葡萄糖重吸收增多、GLUTs 活性增加有关。在体外培养的 2 型糖尿病肾小管近段上皮细胞发现 SGLT2 和 GLUT2 的 mRNA 较正常组明显增高。

Rahmoune 等<sup>[10]</sup>在实验中应用葡萄糖类似物检测肾脏葡萄糖重吸收功能发现,糖尿病患者肾脏葡萄糖重吸收功能明显增加。动物实验证实,SGLTs 活性增加可以使得血糖增高,血糖纠正后,SGLTs 基因表达下调<sup>[11]</sup>。均说明血糖对 SGLTs 的表达有调节作用。

## 2 SGLTs 抑制剂和达格列净

SGLTs 糖苷类抑制剂可分为 O-葡萄糖糖苷、C-葡萄糖苷、N-糖苷类抑制剂 3 类<sup>[12]</sup>。最初的 SGLTs 抑制剂来自于苹果树根部提取物,称为根皮苷。动物实验发现,根皮苷可以增加肾脏尿糖排泄,90% 胰腺切除的糖尿病大鼠,注射根皮苷可以降低空腹和餐后血糖,使得外周胰岛素敏感增加,并且可改善胰岛素第一相和第二相的分泌情况,完全逆转了葡萄糖毒性<sup>[13]</sup>。但当停止给药后,症状又重现。根皮苷是一种 O-葡萄糖糖苷,对 SGLTs 的抑制无明显选择性,且稳定性差(需要注射用药)、生物利用度低、临床已经停止进一步开发。SGLTs 抑制剂能应用于临床,归功于家族性肾性糖尿(familial renal glycosuria, FRG)的发现,该研究发现 FRG 的肾小管基因以 SGLT2 基因突变为主,虽然存在持续尿糖增多,但并未使的患者发生任何不适<sup>[14]</sup>。达格列净是一种 C-葡萄糖糖苷,抗糖苷水解酶水解能力强,生物活性稳定,对 SGLT2 的选择特异性比 SGLT1 高 1 200 倍,对 SGLT2 的抑制常数(inhibition constant, Ki)值为 1.1 nM,而对 SGLT1 的 Ki 值为 1 390 nM<sup>[15]</sup>,是 SGLT2 高度特异性抑制剂。达格列净是由阿斯利康和百时美施贵宝公司联合研发,临床应用最为广泛,在许多国家及地区进入 III 期临床,并且取得了良好的成绩。其半衰期时间约为 17 h,所以每天只需口服 1 次,最大药物浓度高峰出现在服用后 2 h,它具有高蛋白结合率高(97%~98%)和低肾脏的排泄率(2%~4%)的特点,药物进入人体后仅有 0.1% 以非活性形势从体内排出,其生物利用度为高可达 84%<sup>[16]</sup>。

## 3 达格列净的临床作用

**3.1 达格列净的降糖效应** 达格列净的降糖效应是通过抑制肾脏葡萄糖重吸收,增加肾脏尿糖排泄实现的。既往的动物实验、临床研究均证实了达格列净有降低空腹血糖、餐后血糖和糖化血红蛋白的作用。并且得出达格列净的降糖效力呈剂量依赖性,但降低糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c)的效力与剂量无明显相关性,而与基础 HbA1c 有关,HbA1c 基线越高,降低的幅度越大<sup>[17-18]</sup>。John 等<sup>[19]</sup>发现,达格列净和胰岛素连用可以减少糖尿病病人胰岛素用量,并且达到更好、更稳定的降糖效果。Zhang<sup>[20]</sup>应用达格列净治疗不同病程长度的 2 型糖尿病患者发现,达格列净的降糖效果与病程长短无关。达格列净与磺脲类对比实验中发现,HbA1C 下降均值相等。而达格列净与格列吡嗪对比实验发现,达格列净组的降糖效果更好。达格列净单一用药或者联合二甲双胍、磺脲类、噻唑烷二酮的临床实验中,均观察到 HbA1C 的下降。实验证实达格列净降糖效应与性别、种族、体质量指数无关<sup>[16]</sup>。

**3.2 减轻体质量** 在糖尿病患者中,达格列净每天可使尿糖排出增加 50~60 g,相当于每天 200~240 Cal 热量丢失<sup>[21]</sup>,这样就可以解释诸多临床实验中提示的减重效应了。达格列净单一用药可以减轻体质量,在 1 项初发 2 型糖尿病受试者使用达格列净(10 mg、20 mg)治疗 12 周,体质量下降(2.0、2.5

kg)<sup>[19]</sup>。在初发糖尿病和终末期肾病患者的用药效果比较中发现,达格列净的减重效果与糖尿病病程无关<sup>[20]</sup>。1 项 184 例 2 型糖尿病临床研究中发现,在二甲双胍的基础上加用达格列净或者安慰剂 10 mg/L 治疗 24 周,发现实验组比对照组体质量平均下降 2.08 kg,腰围减少 1.52 cm,体脂减少 1.48 kg<sup>[22]</sup>。John 报道了需要大量胰岛素联合应用胰岛素增加敏剂 2 型糖尿病受试者加用达格列净治疗 12 周,发现体质量均明显下降约 4.5 kg,并发现体质量下降与达格列净治疗剂量无明显相关性<sup>[19]</sup>。达格列净和二甲双胍对比试验中发现,达格列净的减质量作用优于二甲双胍<sup>[17]</sup>。

**3.3 其他效应** 在达格列净的临床实验中,一致观察到血压下降约 3~7 mm Hg<sup>[23]</sup>,有人认为是药物的排糖作用导致尿液中溶质增加,引起的渗透性利尿,导致体内相对液体容量不足和钠离子相对减少所致。也有学者认为药物抑制了 SGLT2 使得葡萄糖和钠离子重吸收减少,使得肾小球旁器泌钠增多,从而抑制了肾素-血管紧张素系统,导致血压下降。但具体机制不清楚,还需要进一步研究。

## 4 安全效应

大量的临床试验中均未观察到严重低血糖的发生,也没有低血压不良事件的报道。不良反应的报道主要集中在尿路感染、生殖器感染,包括膀胱炎、尿道感染、龟头炎,以及真菌性尿道炎<sup>[24]</sup>,但是不是因为尿糖增加导致尿路环境改变利于细菌滋生,还是由于达格列净本身可刺激细菌滋生原因不明。因达格列净使得尿液增加约 400 mL/d,增多的尿液必然会导致轻微的内环境紊乱,包括血镁升高、血尿酸下降、红细胞压积升高,但均很轻微<sup>[16]</sup>。

达格列净的降糖效应,与肾脏密切相关,所以他对肾功的影响受到人们的关注。有的观点认为达格列净可以保护肾脏,可延缓糖尿病肾病的发生、发展。原因如下:(1)降血糖效应使得糖尿病血管并发症延缓;(2)达格列净可以使得肾小管 SGLT2 受体表达下调,从而减少钠、葡萄糖重吸收,使抑制肾素-血管紧张素系统,达到降压,抑制肾脏血管重构,保护肾脏的目的。临床实验中,有个别影响肾功能的报道,但是未证实药物与肾功能受损有明显相关性<sup>[25]</sup>,1 个为期 12 周的实验中,观察到达格列净治疗的患者血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)升高,但是血肌酐无变化<sup>[17]</sup>。但是试验证实了随着肾功能下降,尿糖会随之减少,同时其降糖效能及降低糖化血红蛋白的效能会下降<sup>[21]</sup>。

此外最近的 1 项临床试验发现,使用达格列净的实验组中肿瘤的发病率增加(膀胱癌、乳腺癌),但仍没有找到确切的致癌证据。故仍然需要大量的动物实验及临床研究。

## 5 展望

达格列净作为一种新型的降糖药物,可通过增加尿糖排泄的方式,起到降糖作用;由于糖的排出增多,使自身糖原或者脂肪分解,导致体质量减轻,胰岛素敏感性增加;同时由尿量增加可由轻微减压作用。使得达格列净成为代谢综合征的理想药物。目前,达格列净泌会使泌尿系统、生殖系统炎症发病率增加已经证实,因对用药的安全性影响不大,仍不妨碍其成为糖尿病治疗新药。但是最近的临床试验发现可增加乳腺癌、膀胱癌发病率,需要更长时间的安全性数据,和大量基础研究数据来解释这次事件<sup>[16]</sup>。此外目前的临床研究中受试人群均为 2 型糖尿病,此药对于 1 型糖尿病患者的临床研究还需要经一步完善。总的来说,达格列净将成为 SGLT2 抑制剂中很有前景

的降糖新药。

#### 参考文献:

- [1] Guariguata L, Whiting D, Weil C, et al. The International Diabetes Federation diabetes atlas methodology for estimating global and national prevalence of diabetes in adults [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2011, 94(3):322-332.
- [2] Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes UKPDS80[J]. *N Engl Med*, 2008, 359(15):1565-1576.
- [3] Del Prato S, Felton AM, Munro N, et al. Improving glucose management: ten steps to get more patients with type 2 diabetes to glycaemic [J]. *Clin Pract*, 2005, 59(11):1345-1355.
- [4] Abdul-Ghani MA, De Fronzo RA. Inhibition of renal glucose reabsorption: a novel strategy for achieving glucose control in type [J]. *Endocr Pract*, 2008, 14(6):782-790.
- [5] Wright EM, Loo DD, Hirayama BA. Biology of human sodium glucose transporters [J]. *Physiol Review*, 2011, 91(2):733-794.
- [6] Vallon V, Platt KA, Cunard R, et al. SGLT2 mediates glucose reabsorption in the early proximal tubule [J]. *Am Soc Nephrol*, 2011, 22(1):104-112.
- [7] Jabbour SA, Goldstein BJ. Sodium glucose co-transporter 2 inhibitors; blocking renal tubular reabsorption of glucose to improve glycaemic control in patients with diabetes [J]. *Int J Clin Pract*, 2008, 62(8):1279-1284.
- [8] Abdul-Ghani MA, Norton L, DeFronzo RA. Efficacy and safety of sGLT2 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes mellitus [J]. *Current Diabetes Reports*, 2012, 12(3):230-238.
- [9] Edward C. Dapagliflozin, an evidence-based review of its potential in the treatment of type-2 diabetes [J]. *Dovepress*, 2012, 7:21-28.
- [10] Bakris GL, Fonseca VA, Sharma K, et al. Renal sodium-glucose transport; role in diabetes mellitus and potential clinical implications [J]. *Kidney Int*, 2009, 75(2):1272-1277.
- [11] Nair S, Wilding JP. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors as a new treatment for diabetes mellitus [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95(1):34-42.
- [12] 陈福欣, 龚频, 周安宁. 基于 SGLT2 受体蛋白的新型糖尿病药物的研究进展 [J]. *中国现代应用药学*, 2012, 29(8):687-692.
- [13] Abdul-Ghani MA, Norton L, DeFronzo RA. Role of sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT 2) inhibitors in the treatment of type 2 diabetes [J]. *Endocr Rev*, 2011, 32(4):515-531.
- [14] Santer R, Calado J. Familial renal glucosuria and SGLT2: from a mendelian trait to a therapeutic target [J]. *Am Soc Nephrol*, 2010, 5(1):133-141.
- [15] Meng W, Ellsworth BA, Nirschl AA. Discovery of dapagliflozin: a potent, selective renal sodium-dependent glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor with dapagliflozin in type 2 diabetes mellitus [J]. *Med Chem*, 2008, 51(5):1145-1149.
- [16] DeFronzo RA, Davidson JA, Del Prato S. The role of the kidneys in glucose homeostasis: a new path towards normalizing glycaemia [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2012, 14(1):5-14.
- [17] List JF, Woo V, Morales E, et al. Sodium-glucose cotransport inhibition with dapagliflozin in type 2 diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2009, 32(4):650-657.
- [18] Ferrannini E, Ramos SJ, Tang W. Dapagliflozin monotherapy in T2DM patients with inadequate glycaemic control by diet and exercise [J]. *Diabetes Care*, 2010, 33(10):2217-2224.
- [19] Wilding JP, Norwood P, J'joen C, et al. A study of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes receiving high doses of insulin plus Insulin sensitizers [J]. *Diabetes Care*, 2009, 32(9):1656-1662.
- [20] Zhang L, Feng Y, List J. 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(6):510-516.
- [21] Abdul-Ghani MA, Norton L, DeFronzo RA. Efficacy and safety of SGLT2 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes mellitus [J]. *Curr Diab Rep*, 2012, 12(3):230-238.
- [22] Bolinder J, Ljunggren Ö, Kullberg J. Effects of dapagliflozin on body weight, total fat mass, and regional adipose tissue distribution in patients with type 2 diabetes mellitus with inadequate glycaemic control on metformin [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 97(3):1020-1031.
- [23] Bailey CJ, Gross JL, Pieters A, et al. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin [J]. *Lancet*, 2010, 375(9733):2223-2233.
- [24] Tahrani AA, Barnett AH. Dapagliflozin: a sodium glucose cotransporter 2 inhibitor in development for type 2 diabetes [J]. *Diabetes Ther*, 2010, 1(2):45-56.
- [25] Clar C, Gill JA, Court R, et al. Systematic review of SGLT2 receptor inhibitors in dual or triple therapy in type 2 diabetes [J]. *BMJ Open*, 2012, 2(5):1-12.

(收稿日期:2013-08-03 修回日期:2013-09-29)