

- [4] Eckert MA, Lwin TM, Chang AT, et al. Twist1-induced invadopodia formation promotes tumor metastasis [J]. *Cancer Cell*, 2011, 19(3):372-386.
- [5] Qin Q, Xu Y, He T, et al. Normal and disease-related biological functions of Twist1 and underlying molecular mechanisms [J]. *Cell Res*, 2012, 22(1):90-106.
- [6] Markiewicz A, Ahrends T, Welnicka-Jaśkiewicz M, et al. Expression of epithelial to mesenchymal transition-related markers in lymph node metastases as a surrogate for primary tumor metastatic potential in breast cancer [J]. *J Transl Med*, 2012, 10:226.
- [7] Sleeman JP, Cady B, Pantel K. The connectivity of lymphogenous and hematogenous tumor cell dissemination: biological insights and clinical implications [J]. *Clin Exp Metastasis*, 2012, 29(7):737-746.
- [8] Liu H, Patel MR, Prescher JA, et al. Cancer stem cells from human breast tumors are involved in spontaneous metastases in orthotopic mouse models [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107(42):18115-18120.
- [9] Wu K, Jiao X, Li Z, et al. Cell fate determination factor Dachshund reprograms breast cancer stem cell function [J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(3):2132-2142.
- [10] Scheel C, Eaton EN, Li SJ, et al. Paracrine and autocrine signals induce and maintain mesenchymal and stem cell states in the breast [J]. *Cell*, 2011, 145(6):926-940.
- [11] Liopoulos D, Hirsch HA, Wang G. Inducible formation of breast cancer stem cells and their dynamic equilibrium with non-stem cancer cells via IL6 secretion [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108(4):1397-1402.
- [12] Velasco-Velázquez MA, Li Z, Casimiro M, et al. Examining the role of cyclin D1 in breast cancer [J]. *Future Oncol*, 2011, 7(6):753-765.
- [13] Zielske SP, Spalding AC, Wicha MS, et al. Ablation of breast cancer stem cells with radiation [J]. *Transl Oncol*, 2011, 4(4):227-233.
- [14] Frampton GM, Fichtenholtz A, Otto GA, et al. Development and validation of a clinical cancer genomic profiling test based on massively parallel DNA sequencing [J]. *Nat Biotechnol*, 2013, 31(11):1023-1031.
- [15] Gangi A, Mirocha J, Leong T, et al. Triple-negative breast cancer is not associated with increased likelihood of nodal metastases [J]. *Ann Surg Oncol*, 2014, 21(13):4098-4103.
- [16] Euhus DM. Are axillary lymph nodes still relevant in breast cancer? [J]. *Ann Surg Oncol*, 2014, 21(13):4051-4053.
- [17] King JD, Casavant BP, Lang JM. Rapid translation of circulating tumor cell biomarkers into clinical practice: technology development, clinical needs and regulatory requirements [J]. *Lab Chip*, 2014, 14(1):24-31.
- [18] Rouzier R, Pronzato P, Chéreau E, et al. Multigene assays and molecular markers in breast cancer: systematic review of health economic analyses [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2013, 139(3):621-637.
- [19] Cheung KJ, Gabrielson E, Werb Z, et al. Collective invasion in breast cancer requires a conserved basal epithelial program [J]. *Cell*, 2013, 155(7):1639-1651.
- [20] Giuliano AE, McCall L, Beitsch P, et al. Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases: the American College of Surgeons Oncology Group Z0011 randomized trial [J]. *Ann Surg*, 2010, 252(3):426-432.
- [21] Duffy MJ, Evoy D, Medermott EW. CA 15-3: uses and limitation as a biomarker for breast cancer [J]. *Clin Chim Acta*, 2010, 411(23/24):1869-1874.
- [22] Charafe-Jauffret E, Ginestier C, Iovino F, et al. Aldehyde dehydrogenase 1-positive cancer stem cells mediate metastasis and poor clinical outcome in inflammatory breast cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2010, 16(1):45-55.
- [23] Marcatò P, Dean CA, Pan D, et al. Aldehyde dehydrogenase activity of breast cancer stem cells is primarily due to isoform ALDH1A3 and its expression is predictive of metastasis [J]. *Stem Cells*, 2011, 29(1):32-45.
- [24] Ginestier C, Liu S, Diebel ME, et al. CXCR1 blockade selectively targets human breast cancer stem cells in vitro and in xenografts [J]. *J Clin Invest*, 2010, 120(2):485-497.
- [25] Donker M, Van Tienhoven G, Straver ME, et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial [J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(12):1303-1310.

(收稿日期:2015-11-22 修回日期:2016-01-25)

• 综述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.15.037

治疗 2 型糖尿病新药:钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂

缪洪芸¹, 李斌¹综述, 任伟^{2△}审校

(1. 重庆市江津区中心医院肾脏内分泌科 402260; 2 重庆医科大学附属第一医院内分泌科, 重庆 400012)

[关键词] 2 型糖尿病; 葡萄糖重吸收; 钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂

[中图分类号] R587.1

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)15-2139-04

根据全国多中心流行病学调查研究显示, 2010 年中国成人糖尿病患病率达到 11.6%, 糖尿病前期状态患病率达到

50.1%^[1], 意味着在不久的将来糖尿病的治疗将会是我国面临的巨大挑战。虽然目前 2 型糖尿病 (T2DM) 有多种治疗选择,

但近来研究表明,仅有 7.0%~15.0% 的糖尿病患者血糖能够控制达标^[2]。肾脏在维持葡萄糖稳态中起着非常重要的作用,因此近来钠-葡萄糖协同转运蛋白 2(SGLT2)抑制剂也成为治疗糖尿病的新靶点,SGLT2 抑制剂成为治疗 2 型糖尿病的一类新药。

1 肾脏与葡萄糖代谢的关系

肾脏主要通过葡萄糖的利用、糖异生和葡萄糖重吸收 3 种途径来调节体内血糖的平衡。肾脏因有葡萄糖-6-磷酸酶,每天通过糖异生产生约 15~55 g 葡萄糖,每天自身代谢消耗约 25~35 g 葡萄糖^[3]。在健康人群中,假定 24 h 平均血糖水平为 5.5 mmol/L,每天则有 180 g 葡萄糖从肾脏滤过,且几乎所有的葡萄糖都被重吸收进入血液循环。因此,葡萄糖在肾小管的重吸收对于葡萄糖稳态来说起着最为关键的作用。葡萄糖在肾脏的摄取和转运主要由钠依赖的葡萄糖转运蛋白(SGLTs)或称 SLC5 家族及易化扩散的葡萄糖转运家族(GLUTs)或称 SLC2 基因家族参与^[4]。目前已知的存在于人体的 SGLTs 有 12 种。血糖主要是通过钠-葡萄糖协同转运蛋白 1(SGLT1)和钠-葡萄糖协同转运蛋白 2(SGLT2)重吸收,然后由 SGLTs 受体转运进入血液。SGLT1 是一种高亲和力、低容量的钠葡萄糖/半乳糖转运蛋白,除了分布在近曲小管的 S3 段以外还主要分布在小肠刷状缘,重吸收约 10% 从肾脏滤过的葡萄糖,同时负责对饮食葡萄糖的正常吸收。因此,特异性抑制 SGLT1 虽然可以减少葡萄糖吸收,但也可能伴有胃肠道不良反应甚至致命的腹泻。SGLT2 主要分布在近曲小管的 S1 段,是一种低亲和力、高容量的 SGLTs,负责转运 90% 肾脏重吸收的葡萄糖,故特异性抑制 SGLT2 可以有效阻断近端小管对葡萄糖的重吸收并经尿排出多余的葡萄糖。大部分从肾小球滤过的葡萄糖主要通过钠葡萄糖协同转运蛋白,因此目前 SGLT2 成为降糖研究的新靶点。

2 SGLT2 抑制剂的作用及潜在优势

SGLT2 抑制剂通过增加葡萄糖排泄及减少肝糖元异生从而降低血糖。血糖下降可减轻高糖对胰岛 β 细胞的毒性作用而可能具有潜在的胰岛素 β 细胞功能保护作用。体内每克葡萄糖随尿液排出损失约 1.6×10^4 J 能量,尿糖排泄造成的能量损失可使体质量减轻,改善肝脏和外周组织的胰岛素敏感性,减轻胰岛素抵抗。且 SGLT2 抑制剂仅作用于肾脏 SGLTs,不会刺激胰岛素分泌,因而降低了低血糖发生风险。良好的血糖控制可改善肾小球高滤过状态而减少糖尿病肾病的发生^[5]。理论上 SGLT2 抑制剂还可增加钠的排泄,从而减少水钠潴留的风险,而具有一定降压和降低心血管疾病风险的作用。

3 SGLT2 抑制剂的代表药物

SGLT2 抑制剂按其结构主要分为 C-芳基抑制剂、O-芳基抑制剂、S-糖苷抑制剂和 N-糖苷抑制剂,C-芳基抑制剂更好地克服了被体内根皮苷酶的水解作用。目前以 C-芳基抑制剂和 O-芳基抑制剂研究较多。其中 O-芳基抑制剂的代表药物包括根皮苷(phlorizin)、依碳酸盐(remogliflozin)等。C-芳基抑制剂代表药物包括达格列净(dapagliflozin)、坎格列净(canagliflozin)等。

3.1 根皮苷 根皮苷于 1853 年首次从苹果树的根皮中提取,其在动物实验中表现出诱导尿糖增加而降低血糖、提高胰岛素敏感性同时较少造成低血糖的作用,是第 1 种被发现的 SGLT 竞争性抑制剂。因为它易被人乳糖根皮苷水解酶水解、难吸收、生物利用度低,以及同时抑制 SGLT1 而导致肠道葡萄糖和半乳糖吸收不良等原因没有被进一步开发。根皮苷的衍生

物 T-1095 对 SGLT2 的选择性为 SGLT1 的 4 倍,稳定性和选择性都有增加。在链脲佐菌素(STZ)诱导的糖尿病大鼠中,T-1095 通过增加尿糖排泄而具有降低血糖及糖化血红蛋白(HbA1c)水平的作用,但因 T-1095 仍然对 SGLT1 存在抑制而引起的不良反应较大,已停止研究。

3.2 舍格列净 舍格列净对 SGLT2 的选择性较 SGLT1 高出 7 倍,而且还被作为潜在的治疗肥胖药处于临床研究阶段。研究发现,它可使糖尿病大鼠发生与胰岛素分泌无关的餐后血糖降低^[6]。一项关于舍格列净与磺脲类(格列齐特)和 α 糖苷酶抑制剂(伏格列波糖)降糖作用的研究结果显示,在正常大鼠和糖尿病大鼠中,舍格列净剂量性增加尿糖排泄,非胰岛素分泌依赖性抑制正常大鼠糖负荷血浆葡萄糖增加,可改善糖尿病大鼠的餐后 2 h 血糖(2 h PG),其降糖作用程度与糖尿病严重程度相关。与磺脲类一样,它并不影响正常大鼠的血糖水平,长期应用可以降低 HbA1c 水平,而没有引起高胰岛素血症、低血糖及体质量增加。而磺脲类组并没有改善^[7]。它展现了独立于胰岛素分泌的降糖作用,在引起尿葡萄糖排泄的同时,不影响正常血糖水平或电解质平衡。在 Hussey 等^[8]报道的两项随机、双盲、安慰剂对照、单剂量梯度的交叉研究中,一项研究给予 14 名健康受试者 5~500 mg 舍格列净,另一项研究给予 8 名 T2DM 患者 50~500 mg 舍格列净,两组试验的药代动力学参数结果未见差异,舍格列净诱导的尿糖排泄呈现剂量依赖性,尿糖排泄时间与血浆舍格列净的浓度相关。在 T2DM 患者中,500 mg 舍格列净剂量组平均血糖水平从 18.2 mmol/L 下降至 11.2 mmol/L,有时伴有头痛、咽喉痛、消化不良等不良反应及轻微的尿电解质一过性改变,但总体显示出可靠的安全性。

3.3 依碳酸盐 remogliflozin etabonate (RE) 是依碳酸盐的前体药物及体内代谢的活性形式。研究显示在高脂喂养的 Goto-Kakizaki 大鼠中,它改善了高血糖症、高胰岛素血症、高三酰甘油血症及胰岛素抵抗,证明其在啮齿类动物模型中的抗糖尿病作用^[9]。在一项由 252 例患者参与的随机、双盲、安慰剂对照的研究中^[10],参与者被随机分配,分别服用 RE 100、250、500、1 000 mg(每日 1 次)及 250 mg(每日 2 次),匹配的安慰剂或吡格列酮 30 mg(每日 1 次)连续治疗 12 周,较基线相比,HbA1c 下降呈一个显著的剂量-反应关系($P < 0.05$),空腹血糖较基线比较下降 0.85~1.06 mmol/L,与安慰剂组比较体质量减轻 1.44~1.51 kg。每天 1 次给予 RE 治疗组中没有观察到对总胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇或三酰甘油的明显影响,但在 RE 250 mg 1 日 2 次组中观察到低密度脂蛋白胆固醇有所增加(9.5%)。治疗总体耐受性较好,不良反应如泌尿系感染及生殖系统真菌感染发生率总体较低,但生殖系统真菌感染在 RE 治疗组发生率较吡格列酮组有轻度增高^[11]。

3.4 达格列净 是一种高选择性的 SGLT2 抑制剂,欧盟在 2012 年 11 月、美国在 2014 年 1 月已批准上市,为全球首个 SGLT2 抑制剂。多个研究证实达格列净能有效降低 HbA1C 及空腹血糖(FPG)水平及 BMI,没有末梢血糖低于 50 mg 的症状性低血糖事件发生,没有死亡或严重药物相关不良反应发生^[11-12]。使用达格列净 5~10 mg(每日 1 次)治疗最常见不良反应是女性生殖器真菌感染(6.9%~8.4%),鼻咽炎(6.3%~6.6%),和泌尿道感染(4.3%~5.7%),其他少见不良反应包括排尿增加、恶心、血脂异常、便秘、背痛等。临床研究显示,用达格列净治疗新诊断膀胱癌病例 10/6 045(0.17%),而用安慰

剂/对比药治疗患者为 1/3 512 (0.03%)。在排除膀胱癌诊断时患者暴露至研究药物低于 1 年后,用达格列净有 4 例、而用安慰剂/对比药无病例,但因病例数太少还不能确定这些事件的出现是否与达格列净有关,故在有活动性膀胱癌患者中不建议使用达格列净。在 13 项与安慰剂对照研究中,在 24 周时,安慰剂从基线均数变化为总胆固醇 0%、低密度脂蛋白胆固醇下降 1.0%,达格列净 10 mg 组从基线均数变化为总胆固醇 2.5%、低密度脂蛋白胆固醇 2.9%;血清磷水平从基线增加。达格列净增加血清肌酐和减肾小球率过滤(eGFR),还可致血管内容积收缩及可能发生症状性低血压。目前研究尚没有单用达格列净或与其他药物联用来减低大血管风险的结论性证据。

3.5 坎格列净 在一项以 KK-Ay 老鼠及 ZDF 老鼠为模型,比较坎格列净及吡格列酮联合治疗、坎格列净或吡格列酮单药治疗对体质量控制及胰岛素敏感性方面的影响的研究结果显示,在两种动物模型中,与吡格列酮联合治疗较单药治疗比较,联合治疗能更有效地控制血糖及增加胰岛素敏感性,同时能有效降低由吡格列酮诱导的体质量、脂肪增加及超高胰岛素血症^[13]。在另一项开放研究中,将单纯饮食及运动控制的 T2DM 患者或联合使用口服降糖药物(磺脲类、格列奈类、 α 糖苷酶抑制剂、噻唑烷二酮类或二肽基肽酶抑制剂)者,在继续原方案治疗情况下将患者随机加入坎格列净 100 mg 组及坎格列净 200 mg 组。治疗 4 周,坎格列净 100 mg 组 HbA1c 水平下降 0.80%~1.06%,坎格列净 200 mg HbA1c 水平下降 0.93%~1.26%,且上述作用维持至 52 周。其中近 1/3 的患者发生了轻度不良反应,主要为低血糖及尿频,尤其与磺脲类联合使用患者发生低血糖较多。研究显示坎格列净无论是单药或是联合其他降糖药物治疗均能有效控制血糖及 HbA1c,并有减轻体质量、耐受性良好、与药物相关的不良事件发生率低的优势^[14]。

坎格列净于 2013 年 3 月在欧盟及 2013 年 11 月在美国批准上市,商品名 Invokana。使用坎格列净 100~300 mg(每日 1 次)治疗常见的不良反应是女性生殖器真菌感染(10.4%~11.4%)、泌尿道感染(4.3%~5.9%)、排尿增加(4.6%~5.3%)、男性生殖器真菌感染(3.7%~4.2%)、外阴瘙痒(1.6%~3.0%)、口渴(2.3%~2.8%)、便秘(1.8%~2.3%)、恶心(12.2%~2.3%)。研究显示胰腺炎发生率 Invokana 100 mg,和 Invokana 300 mg 分别为 0.27%及 0.09%每年,而对照组为 0.09%每年。骨折的发生率(平均暴露较长 68 周),对照组与 Invokana 100 mg、Invokana 300 mg 分别为 1.42%,1.87%及 1.76%每年,用 Invokana 比安慰剂上肢骨折发生更常见。Invokana 使用伴有肾相关不良反应发生率增加,尤其是在中度肾受损患者。同时伴有血清钾、镁、磷及低密度脂蛋白胆固醇增加,目前研究也尚没有减低大血管风险的结论性证据。在 CD1 小鼠和 Sprague-Dawley 大鼠中进行 2 年研究评价显示,小于或等于 300 mg 临床剂量暴露不增加肿瘤发生率。多个临床研究证实坎格列净表现出良好的疗效和耐受性。

3.6 LX4211 LX4211 对 SGLT2 的选择性比对 SGLT1 的选择性高出 20 倍,是一个 SGLT1/SGLT2 双重抑制剂。在一项为期 28 d,由 36 例 T2DM 参与的研究中,随机给予患者 LX4211(150 mg 或 300 mg)和安慰剂。结果显示,安慰剂组 FPG 值下降 15.1 mg/dL、HbA1c 值降低 0.49%,而 LX4211 组 FPG 值降低为 53.4~65.9 mg/dL、HbA1c 值降低了 1.15%~1.25%,有显著意义。同时,体质量、血压和三酰甘油

相对安慰剂组均有所下降^[15]。在另一项随机、双盲、安慰剂对照、多剂量研究中,12 名年龄 30~51 岁的健康人接受 LX4211 治疗。结果显示与安慰剂组比较,LX4211 治疗组显著降低餐后血糖水平的同时增加胃肠肽如胰高血糖素样肽 1、络氨酸肽的释放^[16]。上述作用可能与抑制 SGLT1 介导的肠道葡萄糖吸收有关。鉴于 SGLT1 独立于 SGLT2 介导的作用而对胰高血糖素样肽-1、多肽 YY 激素、葡萄糖和胰岛素方面的特殊影响,显示出 LX4211 对 SGLT1 的抑制有显著临床意义^[16]。此研究没有出现因 LX4211 治疗而出现的腹泻,显示出治疗耐受性良好^[16]。但还需在大型临床研究中进一步证实。

4 总 结

虽然目前已有多种降糖药物可供选择,但 T2DM 的血糖控制达标率仍然很低,或与药物的不良反应限制其应用、使用不方便等因素有关。现有的临床前期及临床期数据表明,SGLT2 抑制剂作为一种新型的降糖药物,通过抑制肾脏葡萄糖重吸收,不仅能够控制血糖,还可有效改善糖尿病的并发症如肥胖、高血压、血脂异常等。且因其独特的非胰岛素依赖的特点,不会随着糖尿病病程进展、胰岛功能下降而失效,同时发生低血糖风险小,可与现有降糖药物作用互补且安全性较高。以达格列净、坎格列净为代表的此类药物已批准上市,SGLT2 抑制剂已开始 T2DM 药物治疗中的占有一席之地,为治疗提供了更多的选择。目前将 SGLT2 抑制剂用于 1 型糖尿病患者的治疗也受到广泛关注,小规模临床研究及病例报告显示其可减少胰岛素使用剂量及有效降低血糖浓度和减少血糖波动,耐受性良好^[17-18]。但美国食品药品监督管理局于 2015 年 5 月 15 日警告称,SGLT2 抑制剂包括坎格列净、达格列净和 empagliflozin,以及含有 SGLT2 抑制剂成分的复合制剂用于 T2DM 可能导致需住院治疗的酮症酸中毒。通过检索 FDA 不良事件报告系统数据库发现,2013 年 3 月至 2014 年 6 月 6 日接受 SGLT2 抑制剂治疗的患者共报告 20 例 DKA、酮症酸中毒或酮症,开始 SGLT2 抑制剂治疗后出现症状的中位时间为 2 周(1~175 d)^[19]。故 SGLT2 抑制剂在糖尿病治疗中的安全性还有待进一步证实。

参考文献

- [1] Xu Y, Wang LM, He J, et al. Prevalence and control of diabetes in Chinese adults[J]. JAMA, 2013, 310(9): 948-958.
- [2] Dluhy RG, McMahon GT. Intensive glycemic control in the ACCORD and ADVANCE trials[J]. N Engl J Med, 2008, 358(24): 2630-2633.
- [3] Gerich JE. Role of the kidney in normal glucose homeostasis and in the hyperglycaemia of diabetes mellitus; therapeutic implications[J]. Diabet Med, 2010, 27(2): 136-142.
- [4] Lee YJ, Lee YJ, Han HJ. Regulatory mechanisms of Na(+)/glucose cotransporters in renal proximal tubule cells[J]. Kidney Int Suppl, 2007(16): S27-35.
- [5] Malatiali S, Francis I, Barac-Nieto F. Phlorizin prevents glomerular hyperfiltration but not hypertrophy in diabetic rats[J]. Exp Diabetes Res, 2008; 305403.
- [6] Katsuno K, Fujimori Y, Takemura Y, et al. Sergliflozin, a novel selective inhibitor of low-affinity Sodium glucose cotransporter (SGLT2), validates the critical role of

- SGLT2 in renal glucose reabsorption and modulates plasma glucose level[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2007, 320(1):323-330.
- [7] Fujimori Y, Katsuno K, Ojima K, et al. Sertgliflozin etabonate, a selective SGLT2 inhibitor, improves glycemic control in streptozotocin-induced diabetic rats and Zucker fatty rats[J]. *Eur J Pharmacol*, 2009, 609(1/3):148-154.
- [8] Hussey EK, Clark RV, Amin DM, et al. Early clinical studies to assess the safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of single doses of Sertgliflozin, a novel inhibitor of renal glucose reabsorption, in healthy volunteers and subjects with type 2 diabetes mellitus[J]. *Diabetes*, 2007, 56(S1):189.
- [9] Fujimori Y, Katsuno K, Nakashima I, et al. Remogliflozin etabonate, in a novel category of selective low-affinity Sodium glucose cotransporter (SGLT2) inhibitors, exhibits antidiabetic efficacy in rodent models[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2008, 327(1):268-276.
- [10] Sykes AP, Kemp GL, Dobbins R, et al. Randomized efficacy and safety trial of once-daily emogliflozin etabonate for the treatment of type 2 diabetes[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2015, 17(1):98-101.
- [11] 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.
- [12] Apovian CM. Management of diabetes across the course of disease: minimizing obesity-associated complications[J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2011, 4:353-369.
- [13] Watanabe Y, Nakayama K, Taniuchi N, et al. Beneficial effects of canagliflozin in combination with pioglitazone on insulin sensitivity in rodent models of obese type 2 diabetes[J]. *PLoS One*, 2015, 10(1):e0116851.
- [14] Inagaki N, Kondo K, Yoshinari T, et al. Efficacy and safety of canagliflozin alone or as add-on to other oral antihyperglycemic drugs in Japanese patients with type 2 diabetes: a 52-week open-label study[J]. *Diabetes Invest*, 2015, 6(2):210-218.
- [15] Mark SK. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes: a review of phase II and III trials[J]. *Clin Trial Outcomes*, 2011, 1(1):145-156.
- [16] Zambrowicz B, Ogbaa I, Frazier K, et al. Effects of LX4211, a dual sodium-dependent glucose cotransporters 1 and 2 inhibitor, on postprandial glucose, insulin, glucagon-like peptide 1, and peptide tyrosine tyrosine in a dose-timing study in healthy subjects [J]. *Clin Ther*, 2013, 35(8):1162-1173.
- [17] Perkins BA, Cherney DZ, Partridge H, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibition and glycemic control in type 1 diabetes: results of an 8-week open-label proof-of-concept trial[J]. *Diabetes Care*, 2014, 37(5):1480-1483.
- [18] Henry RR, Rosenstock J, Edelman S, et al. Exploring the potential of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin in type 1 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study[J]. *Diabetes Care*, 2015, 38(3):412-419.
- [19] FDA Drug Safety Communication. FDA warns that SGLT2 inhibitors for diabetes may result in a serious condition of too much acid in the blood [EB/OL]. [2015-5-15]. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm446845.htm>

(收稿日期:2015-11-11 修回日期:2016-01-12)

• 综述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.15.038

晚期原发性肝癌的姑息治疗

吕菁菁¹综述,罗志彬^{2△}审校

(1. 重庆市渝北区人民医院肿瘤血液科 400010; 2. 重庆市人民医院肿瘤科 400014)

[关键词] 肝肿瘤; 姑息疗法; 综述

[中图分类号] R735.7

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)15-2142-03

原发性肝细胞性肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)简称肝癌,是一种极为常见的恶性肿瘤,近年来其发病率有所增高,严重威胁人类的健康^[1]。最新流行病学资料显示,我国肝癌发病率位居世界第一。肝癌具有临床症状出现晚、转移速度快等特点^[2],病死率于恶性肿瘤中排第2^[3]。大部分肝癌患者就诊时已出现全身多器官转移、肝衰竭,以及合并严重并发症,因而丧失进行肝切除手术机会。如何选择合理治疗方案日益成为晚期肝癌治疗的焦点。随着 NCCN 肿瘤姑息治疗方案的推出,姑息治疗逐渐成为肿瘤综合治疗中必不可少的部分。姑息治疗是以晚期肿瘤患者为中心,针对疾病进展的不同阶段,进行及时诊断及处理并发症,准确评估后采取患者能承受

的治疗方案,提供心理及营养支持并缓解患者疼痛的综合系统。针对无法进行根治性手术的晚期肝癌患者,姑息治疗可分为适度治疗、无痛治疗、个体化治疗等,而适度治疗可根据对患者身体状况及疾病进展的评估,选择姑息性化疗、姑息性手术及中西医结合治疗、营养支持治疗等不同方式。

1 姑息性手术及介入治疗

原发性肝癌患者中能接受根治性手术治疗的仅占 30%~40%,大多数中晚期患者已无手术指征,其自然生存期仅 3~6 个月,因此越来越多的学者提出姑息性手术的重要性。Pesi 等^[4]进行的一项大型回顾性研究证实,进行手术的晚期肝癌患者 1、3、5 年的生存率分别为 53.3%、30.1%、20.0%,无病生