·综 述·

国内上市的钠-葡萄糖耦联转运体 2 抑制剂的比较

徐小英[1#]，侯幸赟[2#]，李玉珍[1]，余年喜[2]，郑骄阳[3*]

（1. 中山大学附属第八医院药学部，广东深圳 518033；2. 海军军医大学第二附属医院药剂科，上海 200433；
3. 海军军医大学第二附属医院健康管理科，上海 200433）

摘要：钠-葡萄糖耦联转运体2（sodium-glucose linked transporter 2，SGLT2）抑制剂是一类新型降糖药物。SGLT2 通常参与约 90% 经肾小球滤过的葡萄糖的重吸收，SGLT2 抑制剂通过抑制 SGLT2 对葡萄糖的主动运输，抑制肾脏对葡萄糖的重吸收，增加尿糖排泄，从而降低血糖。SGLT2 抑制剂不仅可降低血糖，还有心肾保护作用，且在 2 型糖尿病（type 2 diabetes mellitus，T2DM）的治疗中占据越来越重要的地位。SGLT2 抑制剂在中国上市后得到了广泛应用，现对国内已上市的 SGLT2 抑制剂，从药代动力学特点、降糖效果、心血管保护、肾脏保护及不良反应等方面进行比较，旨在为临床用药提供参考。

关键词：钠-葡萄糖耦联转运体 2 抑制剂；达格列净；恩格列净；卡格列净；艾托格列净

中图分类号：R977.1+5　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188（2022）06-0663-08

DOI：10.13683/j.wph.2022.06.003

Comparison of sodium-glucose linked transporter 2 inhibitors approved in China

XU Xiaoying[1#], HOU Xingyun[2#], LI Yuzhen[1], YU Nianxi[2], ZHENG Jiaoyang[3*]

（*1. Department of Pharmacy, the Eighth Affiliated Hospital, Sun Yat-Sen University, Shenzhen 518033, Guangdong Province, China;*
2. Department of Pharmacy, Second Affiliated Hospital of Naval Medical University, Shanghai 200433, China;
3. Department of Health Management, Second Affiliated Hospital of Naval Medical University, Shanghai 200433, China）

Abstract: Sodium-glucose linked transporter 2（SGLT2）inhibitors are a new class of anti-diabetes mellitus（DM）drugs. SGLT2 is usually involved in the reabsorption of about 90% of the glucose filtered by the glomerular. SGLT2 inhibitors directly reduce blood sugar by inhibiting the active transport of glucose by SGLT2, inhibiting the reabsorption of glucose by the kidneys, increasing urinary glucose excretion. SGLT2 inhibitors are becoming increasingly important in the treatment of type 2 DM（T2DM）, as they can not only reduce blood glucose, but also have cardio-renal protective effects. SGLT2 inhibitors have been widely used after being marketed in China. Now, the pharmacokinetic characteristics, hypoglycemic effect, cardiovascular protection, renal protection and adverse reactions of SGLT2 inhibitors that have been listed in China were compared in order to provide reference for clinical medication.

Key words: sodium-glucose linked transporter 2 inhibitor; dapagliflozin; empagliflozin; canagliflozin; ertugliflozin

2019 年，全球糖尿病（diabetes mellitus，DM）患者达 4.63 亿例，预计至 2045 年将增加 51%，达到 7.00 亿例[1]。2017 年，中国 DM 患者已达 1.1 亿例，占全国总人口数的 11%，其中 2 型 DM（type 2 diabetes mellitus，T2DM）患者占比超过 95%[2]。DM 及其并发症对患者身心健康及生活质量造成巨大影响，其治疗仍是世界性难题。

近年来，随着 DM 治疗新靶点的出现，T2DM 的治疗迈入了新阶段。钠-葡萄糖耦联转运体 2（sodium-glucose linked transporter 2，SGLT2）是其

#对本文贡献等同

收稿日期：2021-12-01；**修回日期：**2022-04-12

作者简介：徐小英，硕士，主管药师，研究方向：药物分析学、临床药学。
侯幸赟，硕士，主管药师，研究方向：临床药学。

通信作者：郑骄阳，副教授，博士，副主任医师，研究方向：内分泌疾病用药。

基金项目：上海市卫生健康委员会青年课题（20194Y0035）；上海市“医苑新星”青年医学人才培养资助计划（青年医学人才类——临床药师项目）

中的一个新靶点，其抑制剂因具有独特的作用机制而受到了广泛关注。目前，国外已上市的 SGLT2 抑制剂有 7 个品种，其中卡格列净（canagliflozin）、达格列净（dapagliflozin）、恩格列净（empagliflozin）和艾托格列净（ertugliflozin）已在国内上市。

1 作用机制简介

肾脏对于维持血糖平衡至关重要，主要包括糖异生、肾小球对葡萄糖滤过及近曲小管对葡萄糖重吸收。在正常生理条件下，健康成人每日约有 180 g 葡萄糖经肾小球滤过，随后在近曲小管几乎完全被重吸收，故尿液中一般检测不到葡萄糖[3]。参与葡萄糖重吸收的蛋白主要分为两大类，即 SGLTs 及易化扩散的葡萄糖转运蛋白（glucose transporters，GLUTs）。葡萄糖通过顶膜内的 SGLTs 运输至肾小管上皮细胞内并在此积聚，后经 GLUTs 以易化扩散的方式通过上皮细胞基底膜到达周围毛细血管，从而完成肾脏对葡萄糖的重吸收[4]。

SGLTs 家族存在多种亚型，其中最重要的是 SGLT1 和 SGLT2。SGLT1 是一种低容量、高亲和力的转运蛋白，主要分布在小肠细胞，介导葡萄糖、半乳糖的吸收，亦分布于肾脏和心脏，在肾脏内存在于肾小管 S3 段，介导 10% 的葡萄糖重吸收。SGLT2 是一种低亲和力、高容量的 SGLT，位于近曲小管 S1 段和 S2 段上皮细胞的顶端区域，90% 过滤后的葡萄糖经 SGLT2 重吸收[4-5]。SGLT2 抑制剂通过抑制近端肾小管的葡萄糖重吸收，增加葡萄糖的排泄以降低血糖浓度，该降糖方式不依赖于胰岛素作用。

此外，研究显示 T2DM 患者的 SGLT2、GLUT2 表达均升高[6]。T2DM 患者肾葡萄糖重吸收功能增强，即使已存在高血糖，肾脏仍重吸收葡萄糖，使血糖水平进一步升高[3]。SGLT2 抑制剂可使肾糖阈值降低[7]，进一步增加血糖排泄。

2 SGLT2/SGLT1 选择性的比较

SGLT2 抑制剂源于 1835 年法国化学家在苹果树根中提取的一种称为根皮苷的物质。该物质最初用来治疗感染性疾病，尤其是疟疾（malaria），后来发现其具有增加尿糖的作用。根皮苷具有抑制 SGLT1、SGLT2 的双重活性，口服生物利用度（bioavailability，BA）低，仅为 15%[8]。SGLT1 是肠内葡萄糖 / 半乳糖吸收所必需的，是葡萄糖 / 半乳糖从肠内腔摄取进入肠上皮细胞的主要机制，抑制 SGLT1 可引起吸收不良、腹泻等不良反应。SGLT2 则主要在肾脏葡萄糖的重吸收中发挥重要作用。因此，提高 SGLT2 抑制剂对 SGLT2 的选择性对降低胃肠道不良反应有重要作用。表 1 总结了卡格列净、达格列净、恩格列净和艾托格列净的 SGLT2/SGLT1 选择性[9]。

表 1 国内上市的 SGLT2 抑制剂对 SGLT2/SGLT1 选择性比较

Table 1 Comparison of SGLT2/SGLT1 selectivity of SGLT2 inhibitors approved in China

药物	卡格列净	达格列净	恩格列净	艾托格列净
SGLT2半抑制浓度/nmol·L^{-1}	4.2	1.2	3.1	0.9
SGLT1半抑制浓度/nmol·L^{-1}	633	1 400	8 300	1 960
SGLT2/SGLT1选择性	160	1 200	2 700	2 200

3 药代动力学特点的比较

国内上市的 4 种 SGLT2 抑制剂具有以下特点：①口服后吸收迅速，达峰时间（time to peak，T_{max}）在 0.5 ～ 2.5 h 内，无首过效应，BA 较高，均大于 60%。与高脂餐同服时 T_{max} 延长，血浆峰值浓度（peak plasma concentration，C_{max}）降低，曲线下面积（area under the curve，AUC）基本保持不变，无临床意义。②吸收后体内分布广泛，具有较高的表观分布容积，在人体内具有广泛组织分布，蛋白结合率较高，主要与白蛋白结合，肝损伤或肾损伤患者的血浆蛋白结合率不受影响。③主要由尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶（uridine diphosphate glucuronosyltransferase，UGT）代谢，生成无活性的葡萄糖醛酸结合物，而经细胞色素氧化酶 P450 介导的代谢较少，主要代谢物不具有 SGLT 抑制活性。④排泄途径主要为尿液、粪便，大部分以原型排出体外。⑤与其他口服降糖药、

心血管药物等之间几乎无或仅有适度（无临床意义）的药物 - 药物相互作用。表 2 列出了国内上市的 4 种 SGLT2 抑制剂的具体药代动力学参数[10-12]。

3.1 达格列净

达格列净口服吸收迅速，空腹服用一般 1 ～ 2 h 可达 C_{max}。在剂量范围 0.1 ～ 500.0 mg 内，可观察到一定比例的药物暴露量，BA 可高达 78%。与空腹服用相比，达格列净与食物同服可延缓吸收，T_{max} 可延长约 1 h，C_{max} 可降低 30% ～ 45%，但其 AUC 并无明显变化，食物的影响无临床意义。组织分布广泛，静脉注射后的稳态分布体积为 118 L。血浆蛋白结合率为 91%，不受 T2DM 或肝肾功能的影响。半衰期（half-life time，$T_{1/2}$）为 12.9 h，主要在肝脏和肾脏中代谢，由 UGT1A9 代谢为无活性的 3-*O*- 葡萄糖醛酸结合物，后经尿液和粪便排出[13]。肾功能状态对达格列净的代谢影响较大，研究显示单次给予 50 mg 达格列净后，在轻、中、重度肾功能损害的患者中的血药浓度分别增加 4%、6% 和 9%，3-*O*- 葡萄糖醛酸结合物分别增加 20%、37% 和 52%，药物总暴露量亦有所增加[11]。

3.2 卡格列净

口服给药后，卡格列净在 50 ～ 300 mg 的剂量范围内以剂量依赖性的方式迅速被吸收，平均 BA 为 65%，平均 T_{max} 为 1 ～ 2 h。每日给药 1 次，4 ～ 5 d 可达到稳态血药浓度（steady-state concentration，C_{ss}）。血浆蛋白结合率高达 99%，主要与白蛋白结合。卡格列净的 $T_{1/2}$ 呈剂量依赖性，健康受试者服用 100 mg、300 mg 的平均 $T_{1/2}$ 分别为 10.6 h 和 13.1 h，T2DM 患者的 $T_{1/2}$ 可延迟至 12 ～ 15 h。主要经 UGT1A9 和 UGT2B4 代谢成无活性的 2 种葡萄糖醛酸结合物，仅有约 7% 经细胞色素 P450 3A4 酶代谢。给药剂量的 33%、60% 分别通过尿液、粪便排出[14]。肾功能损害时，卡格列净的 AUC 和 C_{max} 略有升高，但血透患者不升高[11]。

3.3 恩格列净

口服给药后，恩格列净同样可被迅速吸收，BA 大于 60%，T_{max} 为 1.5 ～ 2.1 h。健康受试者和 T2DM 患者药动学特点差异无统计学意义。T2DM 患者口

表 2 国内上市的 SGLT2 抑制剂药代动力学特点

Table 2 Pharmacokinetic characteristics of SGLT2 inhibitors approved in China

	药代动力学参数	达格列净	卡格列净	恩格列净	艾托格列净
吸收	口服BA/%	78	65	＞60	75～100
	T_{max}/h	0.5～1.5	1.0～2.0	1.1	1.0～2.0
	C_{max}/ng·ml^{-1}	143.0	2 939.0	377.0	81.3
	$AUC_{0\to\infty}$/ng·h·ml^{-1}	628	20 972	2 360	398
	进食影响	不受影响	不受影响	不受影响	不受影响
分布	蛋白结合率/%	91.0	98.3～99.2	86.0	94.0～95.0
	分布容积/L	118.0	83.5	73.8	85.5
代谢	$T_{1/2}$/h	12.2	11.0～13.0	12.4	11.0～18.0
	主要代谢酶	UGT1A9	UGT1A9、UGT2B4	UGT2B7、UGT1A3，UGT1A8、UGT1A9	UGT1A9、UGT2B7
	主要代谢产物	3-*O*-葡萄糖醛酸结合物	2个葡萄糖醛酸结合物	2-*O*, 3-*O*, 6-*O*-葡萄糖醛酸结合物	2-*O*, 3-*O*-葡萄糖醛酸结合物
	清除率/L·h^{-1}	17.3	11.5	10.6	11.0～17.0
	蓄积指数	1.2	1.0～1.1	1.2	1.2～1.4
排泄	尿液总放射活性/%	75.0	33.0	54.4	50.2
	尿液中原型放射活性/%	2.0	1.0	28.6	6.3
	粪便总放射活性/%	21.0	60.4	41.2	40.9
	粪便中原型放射活性/%	15.0	41.5	34.0	33.8

服恩格列净 1 ～ 100 mg（一日 1 次）后 AUC 和 C_{max} 呈剂量依赖性，$T_{1/2}$ 和 T_{max} 为非剂量依赖性，在剂量为 10 mg、25 mg 时 T_{max} 小于 2 h，并且在 5 ～ 6 d 后达到 C_{ss}。食物的影响被认为无临床意义，性别、体质量指数（body mass index，BMI）对恩格列净药代动力学无临床影响。由于清除率和经尿液排泄量减少，恩格列净在轻、中、重度肾功能损害及肾病终末期的患者中 AUC 分别增加约 18%、20%、66% 和 48%。值得注意的是，虽然 AUC 增加较多，但药物暴露量增加十分有限，肝损害患者药物暴露量有所增加，但小于 2 倍 [11,15-16]。

3.4 艾托格列净

艾托格列净口服吸收迅速，空腹条件下单次给药 0.5 ～ 300.0 mg，T_{max} 为 1 h，与食物同服时的 T_{max} 则为 2 h。$T_{1/2}$ 为 11 ～ 18 h，一日 1 次给药条件下 6 d 可达 C_{ss}。艾托格列净在 0.5 ～ 300.0 mg 剂量范围内吸收呈剂量依赖性。空腹条件下的绝对 BA ≤ 100%。艾托格列净 15 mg 与食物同服，对 AUC 无明显影响，但 C_{max} 可降低 29%，但对 C_{max} 的影响无临床意义。与肾功能正常者相比，轻、中和重度肾脏损害者血药浓度增加均≤ 70%，故无需对肾脏损害者进行剂量调整，中度肝功能损害时 AUC 降低 13%，无临床意义 [12]。

4 降低糖化血红蛋白（glycosylated hemoglobin，HbA1c）、**体质量及排糖能力比较**

SGLT2 抑制剂单药或与其他口服降糖药 / 胰岛素联合使用时，可有效降低血糖 [9]。单药治疗时，可使基线 HbA1c 7.9% ～ 9.1% 的患者空腹血糖（fasting blood glucose，FBG）降低 20 ～ 46 mg/dl（1.11 ～ 2.55 mmol/L），HbA1c 降低 0.54 ～ 1.45%。其降糖效果与二甲双胍相当。对基线 HbA1c 水平较高的患者降糖效果更好，剂量与降糖效果呈正相关。Johnston 等 [17] 利用网络分析的方法对达格列净、卡格列净及恩格列净的几项高质量随机研究进行了分析（表 3），艾托格列净亦具有良好的降糖效果，单药使用时可使 HbA1c 降低 0.99%[18]。

国内上市的 4 种 SGLT2 抑制剂中，卡格列净的降糖效果相对较强，且剂量越大，降糖效果越明显，这可能与其能抑制 SGLT1 有关。抑制 SGLT1 一方面可抑制肾小管 S3 段对葡萄糖的重吸收，另一方面又可抑制肠道对葡萄糖和半乳糖的吸收 [13,19]。SGLT2 抑制剂通过增加葡萄糖排泄达到降糖目的，故其降糖效果亦可通过排糖能力来体现。排糖能力具有剂量依赖性和品种差异性。在国内上市的 4 种 SGLT2 抑制剂中，卡格列净排糖能力最强，在 DM 患者中最大排糖量可达约每日 100 g[20]。达格列净在其给药剂量为 25 mg 时可达最大排糖量，即每日 70.1 g[21]，通过线性拟合得到达格列净 10 mg 的排糖量约为每日 60 g[13]。恩格列净的排糖能力介于卡格列净和达格列净之间，其最大排糖量约为每日 90 g[22]。艾托格列净排糖能力相对较弱，5 mg 剂量的排糖量为每日 51.7g[23]。应该注意的是，排糖量与血糖水平和药物使用时间有关。血糖水平越高，单位时间内的排糖量越大。随着使用时间延长，排糖量下降，这可能与体内血糖水平降低有关（表 3）。

对 T2DM 而言，胰岛素抵抗（insulin resistance，IR）和胰岛素分泌不足往往同时存在，IR 是发病的主要原因，而肥胖又是导致 IR 的最主要原因。此外，长期使用磺脲类药物等口服降糖药及胰岛素可导致体质量增加，甚至超重或肥胖。因此，减轻体质量有助于 DM 治疗。SGLT2 可降低 T2DM 患者体质量平均 1.5 ～ 2.9 kg[17-18]。国内上市的 4 种 SGLT2 抑制剂对体质量的影响略有不同，卡格列净降低体质量幅度最大。国内上市的 SGLT2 抑制剂降低 HbA1c、排糖能力及降低体质量的平均值及 95% 置信区间（confidence interval，CI）见表 3。

5 对心血管影响的比较

由针对降糖药的心血管风险开展的心血管结局研究（cardiovascular outcome test，CVOT）[24-27] 证实，SGLT2 抑制剂均可为 T2DM 患者带来心血管获益，包括减少心力衰竭（heart failure，HF）再住院率、心血管死亡率等。表 4 列出了 4 种 SGLT2 抑制剂与安

慰剂在心血管方面的风险比（hazard ratio，HR）及95%CI。在降低主要终点事件心血管死亡、非致命性心肌梗死（myocardial infarction，MI）、脑卒中（stroke）方面，恩格列净和卡格列净显示出了优效性，与安慰剂相比，卡格列净减少 15%，恩格列净减少 14%。

亚组分析结果显示，合并动脉粥样硬化性心血管疾病（atherosclerotic cardiovascular disease，ASCVD）患者获益明显，多重风险因素患者获益不明显。SGLT2 抑制剂可降低 MI 和心血管死亡率，但不降低脑卒中发生率；恩格列净在降低心血管死亡率方面有优效性；卡格列净显著降低合并 ASCVD 患者 MI 率。4 种 SGLT2 抑制剂均可显著降低合并 ASCVD 患者因 HF 住院的风险；达格列净和卡格列净可降低 ASCVD 高危患者因 HF 住院的风险，恩格列净和艾托格列净则因未纳入该类受试者而未给出结论。4 种 SGLT2 抑制剂均可降低患者全因死亡率，恩格列净显示出了优效性；卡格列净可显著降低合并 HF 史患者的全因死亡率[24-27]。

SGLT2 抑制剂在 T2DM 患者中的心血管获益机理目前尚未完全明确，其潜在原因可能包含利尿、利钠、减轻体质量、降低血压、改善心肌代谢等，具体机制可能包括降低心脏前负荷和后负荷，改善心脏代谢和生物能量学效应，对心肌 Na^+/H^+ 交换的直接影响，抗心脏纤维化，降低脂肪因子，抑制心

表 3 国内上市的 SGLT2 抑制剂降低 HbA1c、体质量及排糖能力平均值及 95%CI

Table 3 The mean value and 95%CI of reduction of HbA1c, body weight and urinary glucose excretion of SGLT2 inhibitors approved in China

药物	HbA1c/%	排糖能力/g·24 h^{-1}	体质量/kg
卡格列净300 mg	−1.19（−1.34, −1.04）	98.2（84.2, 112.3）	−2.91（−3.22, −2.59）
卡格列净100 mg	−0.95（−1.06, −0.84）	99.8（86.7, 113.0）	−2.02（−2.41, −1.65）
恩格列净25 mg	−0.88（−0.99, −0.77）	74[a]	−1.89（−2.29, −1.49）
恩格列净10 mg	−0.76（−0.87, −0.65）	90[a]	−1.74（−2.15, −1.33）
达格列净10 mg	−0.59（−0.70, −0.48）	60[a]	−1.58（−2.01, −1.14）
艾托格列净5 mg	−0.99（−1.22, −0.76）	51.7[a]	−1.76（−2.57, −0.95）

注：[a] 为未获得 95%CI

Note: [a] means that 95%CI is not obtained

表 4 国内上市的 SGLT2 抑制剂与安慰剂的心血管 HR 比及 95%CI

Table 4 HR and 95%CI of cardiovascular benefit SGLT2 inhibitors and placebo approved in China

亚组	药物	主要不良心血管事件	MI	心血管死亡	脑卒中	HF住院	全因死亡
全部	恩格列净	0.86（0.74, 0.99）	0.87（0.70, 1.09）	0.62（0.49, 0.77）	1.18（0.89, 1.56）	0.65（0.50, 0.85）	0.68（0.57, 0.82）
	卡格列净	0.86（0.75, 0.97）	0.89（0.73, 1.09）	0.87（0.72, 1.06）	0.87（0.69, 1.09）	0.67（0.52, 0.87）	0.87（0.74, 1.01）
	达格列净	0.93（0.84, 1.03）	0.89（0.77, 1.01）	0.98（0.82, 1.17）	0.96（0.81, 1.14）	0.73（0.61, 0.88）	0.93（0.82, 1.04）
	艾托格列净	0.97（0.97, 1.11）	1.04（0.86, 1.26）	0.92（0.77, 1.11）	1.06（0.82, 1.37）	0.70（0.54, 0.90）	0.93（0.80, 1.08）
合并心血管疾病者	恩格列净	0.86（0.74, 0.99）	0.87（0.70, 1.09）	0.62（0.48, 0.77）	1.18（0.89, 1.56）	0.65（0.50, 0.85）	0.68（0.57, 0.82）
	卡格列净	0.82（0.72, 0.95）	0.79（0.63, 0.99）	0.86（0.70, 1.06）	0.88（0.67, 1.16）	0.68（0.51, 0.90）	0.89（0.75, 1.07）
	达格列净	0.86（0.70, 0.93）	0.87（0.74, 1.02）	0.94（0.76, 1.18）	0.93（0.74, 1.17）	0.78（0.63, 0.97）	0.92（0.79, 1.08）
	艾托格列净	–	–	–	–	–	–
多重危险因素者	恩格列净	–	–	–	–	–	–
	卡格列净	0.98（0.74, 1.30）	1.21（0.73, 2.00）	0.93（0.60, 1.43）	0.97（0.59, 1.51）	0.64（0.35, 1.15）	0.79（0.58, 1.07）
	达格列净	1.01（0.86, 1.20）	0.94（0.73, 1.21）	1.05（0.79, 1.42）	1.02（0.78, 1.33）	0.64（0.46, 0.88）	0.94（0.78, 1.12）
	艾托格列净	–	–	–	–	–	–

室重构等[28]。

6 对肾脏保护作用的比较

CVOT研究不但证实了SGLT2抑制剂的心血管保护作用，同时亦指出达格列净、卡格列净、恩格列净或艾托格列净改善了肾脏转化率，并与肾脏疾病进展缓慢有关，同时减少了T2DM患者肾脏替代治疗的需要[24-27]。4种SGLT2抑制剂具有相似的肾脏保护作用，可显著降低肾功能恶化、终末期肾病（end-stage renal disease，ESRD）或肾脏死亡率复合终点。这种效应在T2DM合并ASCVD或多重危险因素患者中同样显著。然而，复合终点的降低幅度因不同估算肾小球滤过率（glomerular filtration rate，GFR）基线水平不同而有所差异，在GFR＜60 ml/（min·1.73 m^2）的患者中降低33%，在60≤GFR≤90 ml/（min·1.73 m^2）的患者中降低44%，在GFR＞90 ml/（min·1.73 m^2）的患者中降低56%[29]。

7 不良反应比较

SGLT2抑制剂总体安全性良好，不良反应发生率较低。目前已报道的不良反应有糖尿病酮症酸中毒（diabetic ketoacidosis，DKA）、尿路感染（urinary tract infection，UTI）、生殖泌尿道感染（reproductive tract infection，RTI）、低血糖事件、肝损伤、肾功能受损、容量减少、骨折、静脉血栓事件、下肢截肢等。

轻度生殖道霉菌感染是最常见的不良事件，而UTI的风险略有增加，国内上市的SGLT2抑制剂间的此2项不良反应发生率的差异无统计学意义。使用达格列净、恩格列净或艾托格列净发生与容量减少相关的不良事件较罕见，但可能发生在暴露于某些促发因素的患者中。DKA随着SGLT2抑制剂的使用增多而增加，但这在T2DM患者中仍为罕见的不良事件，通常发生于胰岛素缺乏或术后。研究显示，达格列净组DKA发生率高于安慰剂组[24]，而meta分析则显示SGLT2抑制剂组较安慰剂组DKA发生率差异无统计学意义[30]。骨折和下肢截肢风险的报道在卡格列净使用者中较多见，但具体发生机制目前还未得到证实[30]。

8 应用现状比较

既往研究证实SGLT2抑制剂用于1型DM（type 1 diabetes mellitus，T1DM）治疗的效果及安全性良好[31-33]。meta分析显示，与安慰剂组相比，SGLT2抑制剂组FBG降低0.69（1.32, 0.07）mmol/L，HbA1C降低百分比为0.37（0.54, 0.20），体质量平均减轻2.54（3.48, 1.60）kg，每日胰岛素使用总剂量可减少6.22（8.04, 4.40）IU。值得注意的是，SGLT2抑制剂用于治疗T1DM时，DKA的发生率有所增加[32]。2019年3月，欧洲药品质量管理局（European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare，EDQM）批准了达格列净作为胰岛素疗法的口服辅助治疗药物，用于接受胰岛素治疗但血糖水平控制不佳且超重或肥胖的T1DM成人患者。但此次EDQM仅批准了达格列净5 mg剂量，达格列净10 mg剂量尚未批准用于治疗T1DM。

研究显示，HF、射血分数≤40%且根据纽约心脏协会（New York Heart Association，NYHA）的心功能分级有Ⅱ、Ⅲ或Ⅳ类症状的成人患者中，服用达格列净（每日10 mg）的患者较安慰剂组HF恶化或心血管死亡复合终点发生率降低23%，HF首次恶化发生率降低27%，心血管疾病导致的死亡发生率降低17%[34]。基于此结果，美国FDA于2020年5月批准达格列净用于成人射血分数下降的HF（heart failure with reduced ejection fraction，HFrEF），以降低心血管死亡和HF住院风险。达格列净是首个被批准用于治疗HF的SGLT2抑制剂，适用于NYHA心功能分级Ⅱ～Ⅳ级的HFrEF成人患者。国内于2021年2月批准了达格列净用于治疗HFrEF患者，恩格列净于2021年8月获得美国FDA批准用于治疗HFrEF患者。

9 结语

与大多数现有的降糖药物促进胰岛素分泌或减少IR的机制不同，SGLT2抑制剂通过抑制尿液中葡萄糖的重吸收，增加葡萄糖的排泄以降低血糖。

SGLT2 抑制剂不但可降低血糖，且几乎无低血糖发生风险，同时具有减轻体质量、心血管获益明显及肾脏保护等优势。国内上市的达格列净、卡格列净、恩格列净是目前循证医学证据最多、应用最广泛的 SGLT2 抑制剂，它们在选择性、药代动力学、药效学、心血管获益、肾脏保护、不良反应等方面总体趋于一致，但略有不同，在临床实际应用中可根据患者具体情况进行选用。

参考文献：

[1] International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas[EB/OL]. [2021-11-01]. https://diabetesatlas.org/en/.

[2] Ma RCW. Epidemiology of diabetes and diabetic complications in China[J]. Diabetologia, 2018, 61(6): 1249-1260.

[3] 王丽, 赵振宇, 杨晨. 钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂的作用机制及研究进展[J]. 中国药房, 2015, 26(28): 4003-4006.

[4] Ghezzi C, Loo DDF, Wright EM. Physiology of renal glucose handling *via* SGLT1, SGLT2 and GLUT2[J]. Diabetologia, 2018, 61(10): 2087-2097.

[5] Marsenic O. Glucose control by the kidney: an emerging target in diabetes[J]. Am J Kidney Dis, 2009, 53(5): 875-883.

[6] 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.

[7] DeFronzo RA, Hompesch M, Kasichayanula S, *et al*. Characterization of renal glucose reabsorption in response to dapagliflozin in healthy subjects and subjects with type 2 diabetes[J]. Diabetes Care, 2013, 36(10): 3169-3176.

[8] Ehrenkranz JR, Lewis NG, Kahn CR, *et al*. Phlorizin: a review[J]. Diabetes Metab Res Rev, 2005, 21(1): 31-38.

[9] Mudaliar S, Polidori D, Zambrowicz B, *et al*. Sodium-glucose cotransporter inhibitors: effects on renal and intestinal glucose transport[J]. Diabetes Care, 2015, 38(12): 2344-2353.

[10] 谢少斐, 张凤逸, 邹珊, 等. 已上市钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂临床药动学特点比较[J]. 中国现代应用药学, 2016, 33(4): 517-520.

[11] Scheen AJ. Pharmacodynamics, efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter type 2(SGLT2) inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus[J]. Drugs, 2015, 75(1): 33-59.

[12] Fediuk DJ, Nucci G, Dawra VK, *et al*. Overview of the clinical pharmacology of ertugliflozin, a novel sodium-glucose cotransporter 2(SGLT2) inhibitor[J]. Clin Pharmacokinet, 2020, 59(8): 949-965.

[13] Kasichayanula S, Liu X, Lacreta F, *et al*. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of dapagliflozin, a selective inhibitor of sodium-glucose co-transporter type 2[J]. Clin Pharmacokinet, 2014, 53(1): 17-27.

[14] 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]. Ann NY Acad Sci, 2015, 1358: 28-43.

[15] 孙永, 田琳, 吴让兵, 等. 2型糖尿病治疗新药恩格列净的研究现状[J]. 中国糖尿病杂志, 2018, 26(6): 523-528.

[16] Scheen AJ. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of empagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor[J]. Clin Pharmacokinet, 2014, 53(3): 213-225.

[17] Johnston R, Uthman O, Cummins E, *et al*. Canagliflozin, dapagliflozin and empagliflozin monotherapy for treating type 2 diabetes: systematic review and economic evaluation[J]. Health Technol Assess, 2017, 21(2): 1-218.

[18] Hu J, Deng A, Zhao Y. Ertugliflozin as a monotherapy for the treatment of type 2 diabetes[J]. Expert Opin Pharmacother, 2018, 19(16): 1841-1847.

[19] Polidori D, Sha S, Mudaliar S, *et al*. Canagliflflozin lowers postprandial glucose and insulin by delaying intestinal glucose absorption in addition to increasing urinary glucose excretion: results of a randomized, placebo-controlled study[J]. Diabetes Care, 2013, 36(8): 2154-2161.

[20] Devineni D, Curtin CR, Polidori D, *et al*. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, in subjects with type 2 diabetes mellitus[J]. J Clin Pharmacol, 2013, 53(6): 601-610.

[21] Komoroski B, Vachharajani N, Feng Y, *et al*. Dapagliflozin, a novel, selective SGLT2 inhibitor, improved glycemic control over 2 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Clin Pharmacol Ther, 2009, 85(5): 513-519.

[22] Heise T, Seewaldt-Becker E, Macha S, *et al*. Safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics following 4 weeks' treatment with empagliflozin once daily in patients with type 2 diabetes[J]. Diabetes Obes Metab, 2013, 15(7): 613-621.

[23] Dawra VK, Liang Y, Shi H, *et al*. A PK/PD study comparing twice-daily to once-daily dosing regimens of ertugliflozin in healthy subjects[J]. Int J Clin Pharmacol Ther, 2019, 57(4):

207-216.

[24] Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, *et al*. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes[J]. N Engl J Med, 2019, 380(4): 347-357.

[25] 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): 644-657.

[26] 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): 2117-2128.

[27] Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, *et al*. VERTIS CV investigators. Cardiovascular outcomes with ertugliflozin in type 2 diabetes[J]. N Engl J Med, 2020, 383(15): 1425-1435.

[28] 蒋昭隆, 刘剑雄. SGLT2抑制剂在2型糖尿病患者心血管获益机制[J]. 海南医学, 2019, 30(19): 2557-2560.

[29] Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, *et al*. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials[J]. Lancet, 2019, 393(10166): 31-39.

[30] Scheen AJ. An update on the safety of SGLT2 inhibitors[J]. Expert Opin Drug Saf, 2019, 18(4): 295-311.

[31] 刘瑞红, 毕然然, 王绵, 等. 钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂治疗1型糖尿病的研究进展[J]. 中国糖尿病杂志, 2019, 27(11): 874-876.

[32] Chen J, Fan F, Wang JY, *et al*. The efficacy and safety of SGLT2 inhibitors for adjunctive treatment of type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis[J]. Sci Rep, 2017, 7: 44128.

[33] Taylor SI, Blau JE, Rother KI, *et al*. SGLT2 inhibitors as adjunctive therapy for type 1 diabetes: balancing benefits and risks[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2019, 7(12): 949-958.

[34] McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, *et al*. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction[J]. N Engl J Med, 2019, 381(21): 1995-2008.

(编辑：虞 瑛)