·综述·

钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂降糖作用外肾脏保护机制研究进展

唐明娟,李凝旭
(华中科技大学同济医学院附属梨园医院肾病内科,武汉 430077)

[摘要] 钠-葡萄糖协同转运蛋白2(sodium-dependent glucose transporters 2,SGLT2)抑制剂(SGLT2 inhibition,SGLT2i)是全新机制的降糖药物,它与肾小管葡萄糖重吸收相关。在大规模随机对照试验中,SGLT2i在肾脏保护方面可降低终末期肾病、肾透析、肾移植等事件风险,对于肾脏的保护作用远远超出了其对于血糖的影响。考虑到其他具有更强的降糖效果的药物并未出现类似的获益,SGLT2i显然具有降糖外的肾脏保护机制,这也是目前临床治疗和研究的热点,本文综述其相关作用与机制。

[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;糖尿病肾病;管球反馈;超滤;蛋白尿;炎症;纤维化
[中图分类号] R977.15 [文献标志码] A [文章编号] 1003-3734(2021)14-1289-07

Research progress on the renal protective mechanisms of sodium-dependent glucose transporters 2 inhibitors except hypoglycemic effect

TANG Ming-juan, LI Ning-xu
(*Department of Nephropathy, Liyuan Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan* 430077, *China*)

[**Abstract**] Sodium-dependent glucose transporters 2 inhibitors (SGLT2i), as a new hypoglycemic drugs, are associated with renal tubular reabsorption of glucose. In several large-scale clinical randomized controlled trials, SGLT2i decreased the incidence of end-stage renal disease and the demand for dialysis or transplantation due to kidney disease. Its renoprotective effect is far beyond its hypoglycemic effect. Considering that other drugs with stronger hypoglycemic effect have not gained similar benefits, SGLT2i obviously has a renal protective mechanism outside hypoglycemic effect, becoming the hot spot for clinical treatment and research field at present. In this paper, the relevant functions and mechanisms are reviewed.

[**Key words**] sodium-dependent glucose transporters 2; SGLT2 inhibition; diabetic nephropathy; tubuloglomerular feedback; hyperfiltration; albuminuria; inflammation; fibrosis

社会经济结构及饮食结构的改变使得2型糖尿病(type 2 diabetes,T2DM)成为超级流行病,糖尿病肾病(diabetic nephropathy,DN)也随之逐年递增,近10年来虽然DN发病趋势已趋于平缓,但患病率仍为26%~27%[1]。目前我国的慢性肾病谱发病趋势逐渐趋于这一数值,DN将取代其他肾小球疾病成为终末期肾脏病(end stage kindney diseases,ESKD)的最主要病因。DN的临床治疗一直没有取得突破性进展,除了控制血糖外,尚未发现其他更好的阻碍其进展的治疗方式,一旦发展为ESKD只能以透析维持生命,给个人、家庭及国家带来沉重的负担。为了减慢DN进程,避免肾脏衰竭,研究人员一直希望寻找到有效药物更好地应用于临床。钠-葡萄糖协同转运蛋白2(sodium-dependent glucose transporters 2,SGLT2)抑制剂(SGLT2 inhibition,SGLT2i)的出现,无疑给医生和患者提供了一种全新的选择,它作用于肾脏的SGLT2,抑制肾小管葡萄糖重吸收,不同于以往其他降糖药,SGLT2i显然有不依赖于降糖作用的其他肾脏保护机制,SGLT2i可以通过改善肾脏灌

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(81673657)
[作者简介] 唐明娟,女,硕士研究生,研究方向:糖尿病肾病治疗研究。E-mail:m201876025@hust.edu.cn。
[通讯作者] 李凝旭,女,副主任医师,硕士生导师,研究方向:糖尿病肾病治疗研究。E-mail:liningxu@hust.edu.cn。

注,减少氧化应激、炎症和纤维化来减轻肾脏损伤,达到肾脏保护的目的。下面,我们将对 SGLT2i 降糖外的肾脏保护机制做简要的综述。

1 SGLT2 及 SGLT2i

SGLT2 属于溶质载体(solute carrier family,SLC),又称 SLC5A2,主要在肾脏中表达。1987 年,首先通过克隆发现 SGLT1[2],随后 1994 年通过同源筛选鉴定发现了 SGLT2[3]。SGLTs 家族有多种亚型,其中 SGLT1 和 SGLT2 最为重要。SGLT1 分布在小肠、骨骼肌、心脏、肾脏等部位,而 SGLT2 几乎完全在近曲小管的顶膜上表达[4-5]。近来有研究表明 SGLT1 和 SGLT2 在肾脏葡萄糖重吸收中发挥了重要作用。在人类和啮齿动物肾脏中,SGLT2 定位于肾近端小管 S1 和 S2 段的刷状缘膜(brush border membrane,BBM),而 SGLT1 定位于 S3 段的 BBM[4,6]。

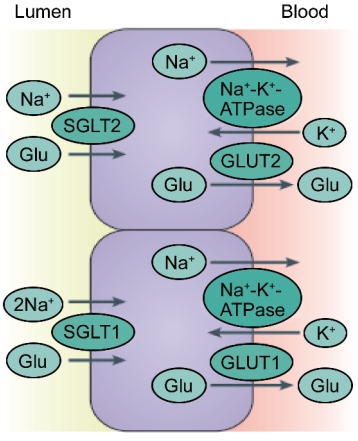


图 1 SGLT2 和 SGLT1 在近端小管转运 Na^+ 和葡萄糖示意图[7]

高容量、低亲和力的 SGLT2 以 1∶1的比例转运 Na^+ 和葡萄糖入基底细胞,然后经基底侧的葡萄糖转运蛋白 2(glucose transporter 2,GLUT2)将葡萄糖交换至组织间隙,Na^+ 则经 Na^+-K^+-ATP 酶排出基底细胞;而低容量、高亲和力的 SGLT1 则以 2∶1的比例转运 Na^+ 和葡萄糖[4,8],见图 1。血糖正常时,SGLT2 几乎重吸收 97% 肾小球滤过的葡萄糖,剩余 3% 则由 SGLT1 重吸收[9]。当血糖水平接近 11.1 $mmol\cdot L^{-1}$[10],已经达到肾小管重吸收葡萄糖的极限(肾糖阈),多余的葡萄糖"溢出"到尿液中,则会产生葡萄糖尿[11-12],肾糖阈是肾脏应对极高血糖的"安全阀"。糖尿病患者的肾糖阈会相应提高,其中最可能的机制是肾小管 SGLT1 或 SGLT2 表达增加[13-15]。1987 年 Rossetti 等[16]首次证明了抑制肾脏中 SGLT 可能是治疗糖尿病的有效策略。在部分胰切除的糖尿病大鼠中,联合应用 SGLT2/SGLT1 抑制剂根皮苷(phlorizin),通过诱导葡萄糖尿,纠正慢性高血糖对胰岛素敏感性和胰岛素分泌的有害影响,使血糖恢复正常[17]。但根皮苷受限于肠道不良反应以及半衰期短,并不适用于临床使用。2013 年,美国 FDA 批准 SGLT2i 卡格列净(canagliflozin)作为治疗成人 2 型糖尿病的一种新的降糖药物。目前国内临床上正在使用的 SGLT2i 主要包括:卡格列净、达格列净(dapagliflozin)、恩格列净(empagliflozin)。多项 SGLT2i 临床试验表明,SGLT2i 不仅能降低患者的血糖,更能降低患者收缩压、舒张压,减轻体重,改善蛋白尿、尿酸,增加血细胞比容,也能调节肾脏灌注、肾脏炎症、纤维化来改善肾脏结局[18](见表 1)。

表 1 SGLT2i 对 T2DM 患者临床参数的预期影响

CKD 分期	收缩压 /mmHg	舒张压 /mmHg	糖化血红蛋白(HbA1c)/%	体重 /kg	蛋白尿 /%	肾小球虑过率(eGFR) /mL·min^{-1}·1.73 m^{-2}	尿酸 /%	血容量 /%
1-2	3~5[a]	1~2[a]	0.6~0.9[a]	2~3[a]	30~50[a]	3~5[a]	10~15[a]	3~5[b]
3a	3~5[a]	1~2[a]	0.3~0.5[a]	1~2[a]	30~50[a]	3~5[a]	10~15[a]	3~5[b]
3b	3~5[a]	1~2[a]	0	1~2[a]	30~50[a]	3~5[a]	0	3~5[b]
4	3~5[a]	1~2[a]	0	1~2[a]	30~50[a]	3~5[a]	NA	NA
5	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

CKD(chronic kidney disease)为慢性肾脏疾病;表格数据来源于文献[18];a:下降;b:上升;NA:数据无法提供

几项大型临床试验(CREDENCE Trial,EMPA-REG OUTCOME,DECLARE-TIMI 58,CANVAS Program)均表明 SGLT2i 有利于肾脏结局[18]。对 EMPA-REG OUTCOME,CANVAS Program,CREDENCE 和 DECLARE-TIMI 58 这 4 项临床试验进行系统分析发现,SGLT2i 显著降低了 T2DM 患者因肾脏疾病导致的透析、移

植或死亡的风险,还减少了 ESKD 和急性肾损伤的发生率[19]。

2 SGLT2i 降糖外肾脏获益机制

2.1 管球反馈:SGLT2i 的血流动力学影响 在正常的生理条件下,当发生低血压或者体液丢失时,向致密斑部位输送的 Na^+ 含量减少,致密斑产生的腺苷减少,随后使得入球动脉舒张,保持肾血流和肾小球滤过率(glomerular filtration rate,GFR)正常,这一反应叫作管球反馈[20],见图 2A。在这种情况下,血管舒张是一种生理上保护肾脏灌注和避免肾脏损伤的机制。但在糖尿病患者体内,葡萄糖重吸收增加,伴随着 Na^+ 重吸收增加,远曲小管内 Na^+ 含量下降,向致密斑输送的 Na^+ 减少,入球小动脉舒张,肾小球囊内压增高,发生超滤现象[21],见图 2B,这种出现在 DN 早期的肾小球超滤并伴有肾小球毛细血管囊内高压是 DN 发生和发展的重要病理生理机制[22]。而使用 SGLT2i 后,阻断了这种重吸收,远曲小管的 Na^+ 含量增高,入球小动脉、囊内压、超滤现象恢复,见图 2C。动物实验中,与野生型糖尿病小鼠相比,SGLT2 敲除小鼠诱发糖尿病后,肾小球超滤减轻[13]。通过对健康人、糖尿病患者肾脏建模分析,使用卡格列净治疗糖尿病可使近端小管中 Na^+ 通过 SGLT2 再吸收恢复到正常水平[23]。用 SGLT2i 治疗链脲佐菌素(streptozocin,STZ)诱导糖尿病大鼠的微穿刺研究表明,近端小管 Na^+ 重吸收和单肾单位 GFR 降低[24]。这些证据表明,SGLT2i 治疗抑制了管球反馈,使糖尿病导致的肾脏超滤恢复正常,从而减缓肾脏损伤的进展。

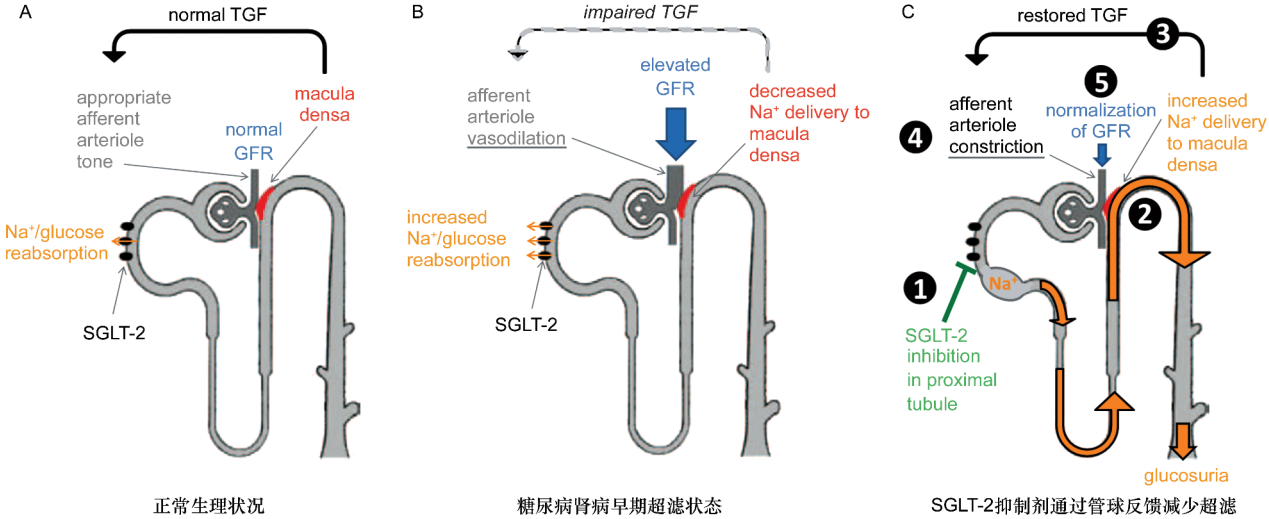


图 2 管球反馈:正常者、DN 患者未使用及使用 SGLT2i 后 SGLT2 对管球反馈的作用[25]

在 DN 病程中,GFR 经历从早期的超滤到后期的下降过程,SGLT2i 抑制管球反馈降低肾小球超滤这一机制也可能减轻晚期 DN 患者的肾脏损害。在 T2DM 患者中,使用 SGLT2i 之后,发现 eGFR 急性降低,随后又稳定保持,并在停药后恢复[26]。在另一项恩格列净治疗的大型临床试验 EMPA-REG 中,所有受试者均为 T2DM 患者,经过 192 周的长期治疗,无论是正常蛋白尿或者微量蛋白尿或大量蛋白尿的 DN 患者(eGFR≥30 $mL\cdot min^{-1}\cdot 1.73\ m^{-2}$)均在第 4 周出现 eGFR 的急性下降,并在随后的治疗中稍微增加并保持稳定,而未使用恩格列净的安慰剂对照组 eGFR 则持续下降[27]。对 SGLT2i 的 40 个临床试验进行系统分析发现,在有肾功能损害的 DN 患者中,SGLT2i 治疗后 eGFR 都发生了开始下降,随后增加并恢复到基线水平的情况,而对 17 项无肾损害 DN 患者的系统分析显示 eGFR 无明显变化[28]。另有研究分析了 42 例中位 eGFR 为 40.4 $mL\cdot min^{-1}\cdot 1.73\ m^{-2}$ 的 T2DM 患者发现,SGLT2i 治疗 1 年后,eGFR 的下降明显改善[29]。日本学者通过对比 1 433 例使用 SGLT2i 的患者和 2 739 例使用其他降糖药物患者的 eGFR 发现,最短 17 个月,最长 54 个月的观察期间,使用 SGLT2i 的患者 eGFR 下降速度减慢[20]。说明 SGLT2i 早期抑制管球反馈降低肾小球超滤是对肾脏功能的保护,能够有效避免超滤所致囊内压升高对肾小球损伤,从而避免后期 eGFR 不可逆地下降。

研究表明,SGLT2i 减少 DN 患者蛋白尿可能也

与管球反馈有关。如表 2 所示,关于 EMPA-REG OUTCOME 的一项探索性试验发现,在正常白蛋白尿的 T2DM 患者中,与安慰剂相比,治疗 12 周后,尿白蛋白/肌酐比(urine albumin creatine ratio,UACR)下降 7%,随着治疗时间加长,至 164 周时,UACR 下降 12%,停药 34 ~ 35 d 后,UACR 恢复基线水平,这表明 SGLT2i 减少尿蛋白排泄的效果可能与超滤状况改善有关[27]。对于微量蛋白尿患者和大量蛋白尿患者,给药后 UACR 持续下降,而停药后 UACR 有所恢复,但没有恢复至基线水平,表明 SGLT2i 改善蛋白尿可能不仅是管球反馈的原因,也可能由于测量时间不够长[27]。观察恩格列净治疗 T2DM 患者的另一项研究发现,恩格列净可降低 T2DM 患者的微量白蛋白尿和大量白蛋白尿,且对白蛋白尿的影响与糖化血红蛋白降低无关[31]。对 SGLT2i 的 40 个临床试验进行系统分析发现,无论有无肾脏损伤,SGLT2i(特别是卡格列净和恩格列净)都与减少尿白蛋白、缓慢进展为大量蛋白尿、肾功能恶化、开始肾脏移植和因肾脏疾病死亡的风险降低有关[28]。对 DN 大鼠进行达格列净治疗,发现治疗组蛋白尿程度显著降低[32]。恩格列净诱导尿蛋白组学标志物如黏蛋白和簇蛋白发生多重显著变化[33]。在糖尿病伴高血压大鼠模型中发现,恩格列净保留了肾脏中的肾单位完整,减少了蛋白尿,并防止了糖尿病对肾小球隔膜结构的损害[34]。综上所述,SGLT2i 有改善蛋白尿的作用,但改善蛋白尿具体机制除了管球反馈之外,可能还存在其他不明机制,需要进一步研究探讨。

表 2 EMPA-REG OUTCOME 实验中 UACR 变化

项目	SGLT2i 治疗时间			
	12 周	164 周	最后一次治疗时	停药后 34 ~ 35 d
无白蛋白尿	-7%	-12%	-15%	+1%
微量白蛋白尿	-25%	-30%	-42%	-22%
大量白蛋白尿	-32%	-32%	-49%	-29%

根据参考文献[27]整理,表中数据皆为恩格列净治疗与安慰剂治疗相比,-:减少;+:增加

2.2 SGLT2i 对 DN 患者肾脏炎症反应的作用

SGLT2i 具有抗炎作用,能缓解 DN 进展。研究显示,SGLT2i(JNJ 39933673)治疗糖尿病大鼠,能通过抑制 CD68 巨噬细胞的积累,以及核因子 κB 的 p65 亚基(p65 subunit of nuclear factor-κB,p65)、Toll 样受体(Toll like receptor,TLR)4、单核细胞趋化蛋白(monocyte chemotactic protein 1,MCP1)和骨桥蛋白(osteopontin,OPN)的表达来抑制炎症反应[35]。对 18 周的单侧肾切除的 db/db 小鼠进行 4 周达格列净治疗,降低了肾脏组织炎症和氧化应激标志物核因子 κB(nuclear factor-κB,NF-κB)、p65、MCP1、NADPH 氧化酶(NAPDH oxidase,Nox) 4、Nox2 以及其 p47phox 亚基的表达[36]。达格列净可减弱 BTBR ob/ob T2MD 小鼠炎症小体:凋亡相关斑点样蛋白(apoptosis-associated speck-like protein,ASC)、炎症小体 3(nucleotide binding oligomerization domain-like receptors 3,NLRP3)、白介素(interleukin,IL)-1β、IL-6、Caspase(cysteinyl aspartate specific proteinase)1 和肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α,TNF-α)的激活[37]。达格列净以浓度依赖方式逆转了高血糖增加的丙二醛(malondialdehyde,MDA)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase,SOD)、MCP1、细胞间黏附分子 1(intercellular cell adhesion molecule 1,ICAM1)、高迁移率族蛋白 B1(high-mobility group box 1,HMGB1)、晚期糖基化终产物受体(receptor for advanced glycation end products,RAGE)和 NF-κB 的 mRNA 和蛋白质表达,达格列净可能通过抑制 HMGB1-RAGE-NFκB 信号通路显著降低炎症标志物水平,延缓肾损伤的进展[38]。卡格列净减少 TNF-R1 和 IL-6 的表达,有助于逆转与炎症有关的分子过程[39]。卡格列净通过激活 AMP 激活的蛋白激酶(AMP-activated protein kinase,AMPK),减少肾脏炎症[40]。在人类近端肾小管细胞中,恩格列净降低了葡萄糖诱导的 TLR2,TLR4 以及 NF-κB 的表达[41]。恩格列净通过抑制 AGEs-RAGE 轴部分抑制糖尿病大鼠肾脏的氧化和炎症反应[42]。综上所述,SGLT2i 能通过抑制巨噬细胞、减少体内炎症因子释放,从而抑制机体免疫反应、细胞氧化应激反应及线粒体损伤,减轻肾脏炎症,缓解 DN 进展。

2.3 SGLT2i 对纤维化的作用

SGLT2i 还能改善 DN 造成的肾脏纤维化。对 18 周的单侧肾切除的 db/db 小鼠进行 4 周达格列净治疗,降低了肾脏转化生长因子-β1(tansforming growth factor-β1,TGF-β1)、纤溶酶原激活物抑制物 1(plasminogen activator inhibitor 1,PAI1)、Ⅳ型胶原(type Ⅳ collagen,Ⅳ-Col)、纤连蛋白(fibronectin,FN)的表达[36]。达格列净可减弱 T2MD 诱导的 BTBR ob/ob 小鼠胶原酶 1 型(collagen 1,COL1)、胶原酶 3 型(collagen 3,COL3)的

mRNA 表达,缓解纤维化进程[37]。达格列净以浓度依赖方式逆转了高血糖增加 FN,COL1 的 mRNA 和蛋白质表达[38]。达格列净通过改善高血糖诱导激活转录信号转导者和激活者 1(signal transducer and activator of transcription 1,STAT 1)/TGF-β1 通路,减慢糖尿病相关的肾小管间质纤维化进程[43]。卡格列净减少基质金属蛋白酶 7(matrix metalloproteinase 7,MMP 7)和 FN1 的表达,有助于逆转纤维化过程[39]。恩格列净通过抑制 AGEs-RAGE 轴部分抑制糖尿病大鼠肾脏的纤维化反应[42],逆转了高糖诱导的人近端小管细胞抗纤维化介质(reversion cysteine rich protein with Kazal motifs,RECK),改善了高糖诱导的肾脏纤维化过程[44]。SGLT2i 能通过降低 TGFβ-1,PAI1,STAT 1,MMP 7 以及抑制 AGEs-RAGE 轴,减少胶原蛋白、纤连蛋白的表达,从而减少细胞外基质积累,缓解 DN 肾脏纤维化进展。

2.4 SGLT2i 的其他作用 SGLT2i 除了调节管球反馈、减少蛋白尿进程、抗炎、抗纤维化的作用外,还能降低糖尿病患者体内尿酸(SUA)。相比对照组,SGLT2i(恩格列净、卡格列净、达格列净、托格列净、鲁格列净、依格列净)显著降低血清尿酸水平[45]。系统分析发现,恩格列净降低 SUA 效果最好,且在长期治疗中持续存在;达格列净以剂量依赖的方式降低 SUA;需要注意的是,SGLT2i 在早期糖尿病过程中降 SUA 效果最好,在慢性肾病且 eGFR < 60 $mL\cdot min^{-1}\cdot 1.73\ m^{-2}$的患者中降低 SUA 的效果基本消失[45]。另有研究表明 SGLT2i 对小鼠的尿酸排泄作用需要尿酸盐转运体 1(urate transporter 1,URAT1),但对 SGLT2 的遗传和药理抑制均能增强肾脏尿酸盐排泄,URAT1 在 SGLT2i 增加尿酸排泄机制是否必要值得进一步研究[46]。这意味着 SGLT2i 可能对伴高尿酸血症的糖尿病患者有益,但具体如何降低尿酸还需要探讨。

3 SGLT2i 的不足

虽然 SGLT2i 在临床使用中除了降低血糖外,还有肾脏保护机制,为 DN 的临床治疗提供了新的可能,但其也有不足。SGLT2i 的使用可能造成酮症酸中毒。在健康和 2 型糖尿病的小鼠中,胰岛素缺乏时,达格列净增加血浆儿茶酚胺和皮质酮浓度从而增加酮症酸中毒风险[47]。SGLT2i 除了增加了糖尿病酮症酸中毒的风险,如 DECLAL-TIMI 58 和 CREDENCE 试验[48-49]所示,SGLT2i 治疗也可能造成生殖系统感染。在某些研究中,与安慰剂组相比,接受达格列净治疗的患者更容易发生生殖系统感染和泌尿系统感染[50]。对达格列净和恩格列净造成不良反应的 311 个报告共 534 例患者进行分析,其中发生尿路感染有 37 例(6.9%),糖尿病酮症酸中毒 30 例(5.6%)、龟头包皮炎 24 例(4.5%)、外阴阴道念珠菌病 16 例(3%)、阵发性眩晕 11 例(2.1%)、排尿困难 10 例(1.9%)[51]。这种生殖系统和泌尿系统感染可能与尿糖排泄增加有关。SGLT2i 也可能增加福涅尔坏疽(Fournier gangrene,FG)风险。FG 是一种以外生殖器、会阴和肛周区域坏死的严重急性感染性疾病,主要表现为发病急骤的局部坏疽和严重的全身中毒症状。一项研究发现,在基于美国 FDA 不良事件报告系统和已发表的病例报告的小系列病例中,2013 年 3 月—2019 年 1 月期间接受 SGLT2i(包括除 ertugliflozin 以外的所有上市 SGLT2i)治疗的成人中有 55 例 FG 病例,与其他抗糖尿病药物 35 年期间发现 19 例 FG 相比,使用 SGLT2i 可能是 FG 的危险因素[52-53]。但另一项研究发现,在 2013 年 4 月 1 日—2018 年 3 月 31 日期间,对 216 例使用 SGLT2i 与使用 2 种或 2 种以上非 SGLT2i 或胰岛素的 T2DM 患者的 FG 住院风险比较,未发现使用 SGLT2i 治疗与 FG 住院风险增加有关[54]。这可能是由于 2 个试验关于 FG 纳入标准不同或者观察数量不够导致的,但 SGLT2i 能否增加 FG 风险还有待研究。对于 SGLT2i 造成的不良反应还需继续观察,且不良反应的具体机制形成尚不清楚。但这些不良反应提示我们将 SGLT2i 用于临床时要考虑到患者的实际情况,注意安全用药,一旦发现文中相关不良反应,要及时识别及调整治疗方案。

[参 考 文 献]

[1] AFKARIAN M, ZELNICK LR, HALL YN, *et al*. Clinical manifestations of kidney disease among US adults with diabetes,1988 - 2014[J]. *JAMA*, 2016, 316(6): 602 - 610.

[2] HEDIGER MA, COADY MJ, IKEDA TS, *et al*. Expression cloning and cDNA sequencing of the Na^+/glucose co-transporter [J]. *Nature*, 1987, 330(6146): 379 - 381.

[3] KANAI Y, LEE WS, YOU G, *et al*. The human kidney low affinity Na^+/glucose cotransporter SGLT2. Delineation of the major renal reabsorptive mechanism for D-glucose[J]. *J Clin Invest*, 1994, 93(1): 397 - 404.

[4] WRIGHT EM, LOO DDF, HIRAYAMA BA. Biology of human sodium glucose transporters[J]. *Physiol Rev*, 2011, 91(2): 733 - 794.

[5] CHEN J, WILLIAMS S, HO S, *et al*. Quantitative PCR tissue expression profiling of the human SGLT2 gene and related family members[J]. *Diabetes Ther*, 2010, 1(2): 57 - 92.

[6] VRHOVAC I, BALEN EROR D, KLESSEN D, *et al*. Localizations of Na^+-*D*-glucose cotransporters SGLT1 and SGLT2 in hu-

man kidney and of SGLT1 in human small intestine, liver, lung, and heart[J]. *Pflugers Arch-Eur J Physiol*, 2015, 467(9): 1881 – 1898.

[7] DEFRONZO RA, NORTON L, ABDUL-GHANI M. Renal, metabolic and cardiovascular considerations of SGLT2 inhibition[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2017, 13(1): 11 – 26.

[8] HUMMEL CS, LU C, LOO DD, *et al*. Glucose transport by human renal Na^+/D-glucose cotransporters SGLT1 and SGLT2[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2011, 300(1): C14 – C21.

[9] RIEG T, MASUDA T, GERASIMOVA M, *et al*. Increase in SGLT1-mediated transport explains renal glucose reabsorption during genetic and pharmacological SGLT2 inhibition in euglycemia[J]. *Am J Physiol Ren Physiol*, 2014, 306(2): F188 – F193.

[10] RIEG T, VALLON V. Development of SGLT1 and SGLT2 inhibitors[J]. *Diabetologia*, 2018, 61(10): 2079 – 2086.

[11] FARBER SJ, BERGER EY, EARLE DP. Effect of diabetes and insulin of the maximum capacity of the renal tubules to reabsorb glucose[J]. *J Clin Invest*, 1951, 30(2): 125 – 129.

[12] MOGENSEN CE. Maximum tubular reabsorption capacity for glucose and renal hemodynamcis during rapid hypertonic glucose infusion in normal and diabetic subjects[J]. *Scand J Clin Lab Invest*, 1971, 28(1): 101 – 109.

[13] VALLON V, ROSE M, GERASIMOVA M, *et al*. Knockout of Na-glucose transporter SGLT2 attenuates hyperglycemia and glomerular hyperfiltration but not kidney growth or injury in diabetes mellitus[J]. *Am J Physiol Ren Physiol*, 2013, 304(2): F156 – F167.

[14] VALLON V, GERASIMOVA M, ROSE MA, *et al*. SGLT2 inhibitor empagliflozin reduces renal growth and albuminuria in proportion to hyperglycemia and prevents glomerular hyperfiltration in diabetic Akita mice[J]. *Am J Physiol Ren Physiol*, 2014, 306(2): 194 – 204.

[15] WANG XX, LUO Y, WANG D, *et al*. A dual agonist of farnesoid X receptor (FXR) and the G protein-coupled receptor TGR5, INT-767, reverses age-related kidney disease in mice [J]. *J Biol Chem*, 2017, 292(29): 12018 – 12024.

[16] ROSSETTI L, SHULMAN GI, ZAWALICH W, *et al*. Effect of chronic hyperglycemia on *in vivo* insulin secretion in partially pancreatectomized rats[J]. *J Clin Invest*, 1987, 80(4): 1037 – 1044.

[17] KAHN BB, SHULMAN GI, DEFRONZO RA, *et al*. Normalization of blood glucose in diabetic rats with phlorizin treatment reverses insulin-resistant glucose transport in adipose cells without restoring glucose transporter gene expression[J]. *J Clin Invest*, 1991, 87(2): 561 – 570.

[18] CHERNEY DZ, ODUTAYO A, ARONSON R, *et al*. Sodium glucose cotransporter-2 inhibition and cardiorenal protection: JACC review topic of the week[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 74(20): 2511 – 2524.

[19] NEUEN BL, YOUNG T, HEERSPINK HJL, *et al*. SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2019, 7(11): 845 – 854.

[20] THOMSON SC, BLANTZ RC. Glomerulotubular balance, tubuloglomerular feedback, and salt homeostasis[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2008, 19(12): 2272 – 2275.

[21] FAULHABER-WALTER R, CHEN L, OPPERMANN M, *et al*. Lack of A1 adenosine receptors augments diabetic hyperfiltration and glomerular injury[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2008, 19(4): 722 – 730.

[22] BRENNER PDBM. Hemodynamically mediated glomerular injury and the progressive nature of kidney disease[J]. *Kidney Int*, 1983, 23(4): 647 – 655.

[23] BRADY JA, HALLOW KM. Model-based evaluation of proximal sodium reabsorption through SGLT2 in health and diabetes and the effect of inhibition with canagliflozin[J]. *J Clin Pharmacol*, 2018, 58(3): 377 – 385.

[24] THOMSON SC, RIEG T, MIRACLE C, *et al*. Acute and chronic effects of SGLT2 blockade on glomerular and tubular function in the early diabetic rat[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2012, 302(1): R75 – R83.

[25] CHERNEY DZI, PERKINS BA, SOLEYMANLOU N, *et al*. Renal hemodynamic effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 1 diabetes mellitus[J]. *Circulation*, 2014, 129(5): 587 – 597.

[26] XU L, LI Y, LANG J, *et al*. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibition on renal function and albuminuria in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis[J]. *PeerJ*, 2017, 5(9): e3405.

[27] CHERNEY DZI, ZINMAN B, INZUCCHI SE, *et al*. Effects of empagliflozin on the urinary albumin-to-creatinine ratio in patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease: an exploratory analysis from the EMPA-REG OUTCOME randomised, placebo-controlled trial[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2017, 5(8): 610 – 621.

[28] SEIDU S, KUNUTSOR SK, COS X, *et al*. SGLT2 inhibitors and renal outcomes in type 2 diabetes with or without renal impairment: a systematic review and meta-analysis[J]. *Prim Care Diabetes*, 2018, 12(3): 265 – 283.

[29] SUGIYAMA S, JINNOUCHI H, YOSHIDA A, *et al*. Renoprotective effects of additional SGLT2 inhibitor therapy in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease stages 3b-4: a real world report from A Japanese specialized diabetes care center[J]. *J Clin Med Res*, 2019, 11(4): 267 – 274.

[30] TAKEUCHI M, OGURA M, MINOURA T, *et al*. Comparative effectiveness of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors versus other classes of glucose-lowering medications on renal outcome in type 2 diabetes[J]. *Mayo Clin Proc*, 2020, 95(2): 265 – 273.

[31] CHERNEY D, LUND SS, PERKINS BA, *et al*. The effect of sodium glucose cotransporter 2 inhibition with empagliflozin on microalbuminuria and macroalbuminuria in patients with type 2 diabetes[J]. *Diabetologia*, 2016, 59(9): 1860 – 1870.

[32] ABDEL-WAHAB AF, BAMAGOUS GA, AL-HARIZY RM, *et al*. Renal protective effect of SGLT2 inhibitor dapagliflozin alone and in combination with irbesartan in a rat model of diabetic nephropathy[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 103: 59 – 66.

[33] CHERNEY D, PERKINS BA, LYTVYN Y, *et al*. The effect of sodium/glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibition on the urinary proteome[J]. *PLoS One*, 2017, 12(10): e0186910.

[34] YOUNIS F, LEOR J, ABASSI Z, *et al*. Beneficial effect of the SGLT2 inhibitor empagliflozin on glucose homeostasis and cardiovascular parameters in the Cohen rosenthal diabetic hypertensive (CRDH) rat[J]. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2018, 23(4): 358 – 371

[35] WANG XX, LEVI J, LUO Y, *et al*. SGLT2 protein expression is increased in human diabetic nephropathy: SGLT2 protein inhibition decreases renal lipid accumulation, inflammation, and the development of nephropathy in diabetic mice[J]. *J Biol Chem*, 2017, 292(13): 5335 – 5348.

[36] TANG L, WU Y, TIAN M, *et al*. Dapagliflozin slows the progression of the renal and liver fibrosis associated with type 2 diabetes[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2017, 313(5): e563 – e576.

[37] BIRNBAUM Y, BAJAJ M, YANG HC, *et al*. Combined SGLT2 and DPP_4 inhibition reduces the activation of the Nlrp3/ASC inflammasome and attenuates the development of diabetic nephropathy in mice with type 2 diabetes[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2018, 32(2): 135 – 145.

[38] YAO D, WANG SY, WANG M, *et al*. Renoprotection of dapagliflozin in human renal proximal tubular cells via the inhibition of the high mobility group box 1-receptor for advanced glycation end products-nuclear factor-κB signaling pathway[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 18(4): 3625 – 3630.

[39] HEERSPINK HJL, PERCO P, MULDER S, *et al*. Canagliflozin reduces inflammation and fibrosis biomarkers: a potential mechanism of action for beneficial effects of SGLT2 inhibitors in diabetic kidney disease[J]. *Diabetologia*, 2019, 62(7): 1154 - 1166.

[40] INOUE MK, MATSUNAGA Y, NAKATSU Y, *et al*. Possible involvement of normalized Pin1 expression level and AMPK activation in the molecular mechanisms underlying renal protective effects of SGLT2 inhibitors in mice[J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2019, 11(1): 57.

[41] PANCHAPAKESAN U, PEGG K, GROSS S, *et al*. Effects of SGLT2 inhibition in human kidney proximal tubular cells: renoprotection in diabetic nephropathy? [J]. *PLoS One*, 2013, 8(2): e54442.

[42] OJIMA A, MATSUI T, NISHINO Y, *et al*. Empagliflozin, an inhibitor of sodium-glucose cotransporter 2 exerts anti-inflammatory and antifibrotic effects on experimental diabetic nephropathy partly by suppressing AGEs-receptor axis[J]. *Horm Metab Res*, 2015, 47(9): 686 - 692.

[43] HUANG F, ZHAO Y, WANG Q, *et al*. Dapagliflozin attenuates renal tubulointerstitial fibrosis associated with type 1 diabetes by regulating STAT1/TGFβ1 signaling[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2019, 10: 441.

[44] TANG H, ZHANG X, ZHANG J, *et al*. Elevated serum magnesium associated with SGLT2 inhibitor use in type 2 diabetes patients: a meta-analysis of randomised controlled trials[J]. *Diabetologia*, 2016, 59(12): 2546 - 2551.

[45] 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 Obes Metab*, 2018, 20(2): 458 - 462.

[46] NOVIKOV A, FU YL, HUANG W, *et al*. SGLT2 inhibition and renal urate excretion: role of luminal glucose, GLUT9, and URAT1[J]. *Am J Physiol Ren Physiol*, 2019, 316(1): F173 - F185.

[47] PERRY RJ, RABIN-COURT A, SONG JD, *et al*. Dehydration and insulinopenia are necessary and sufficient for euglycemic ketoacidosis in SGLT2 inhibitor-treated rats[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 548.

[48] 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.

[49] PERKOVIC V, JARDINE MJ, NEAL B, *et al*. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(24): 2295 - 2306.

[50] HINNEN D. Glucuretic effects and renal safety of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes[J]. *Ther Adv Endocrinol Metab*, 2015, 6(3): 92 - 102.

[51] ESTEBAN-JIMÉNEZ O, NAVARRO-PEMÁN C, URIETA-GONZÁLEZ L. Safety of SGLT2 inhibitors. A review of the adverse drug reactions registered in a national database[J]. *Semergen*, 2018, 44(1): 23 - 29.

[52] BERSOFF-MATCHA SJ, CHAMBERLAIN C, CAO C, *et al*. Fournier gangrene associated with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors: a review of spontaneous postmarketing cases[J]. *Ann Intern Med*, 2019, 170(11): 764 - 769.

[53] 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.

[54] WANG T, PATEL SM, HICKMAN A, *et al*. SGLT2 inhibitors and the risk of hospitalization for Fournier's gangrene: a nested case-control study[J]. *Diabetes Ther*, 2020, 11(3): 711 - 723.

编辑:刘卓越/接受日期:2020 - 12 - 04