

李萌, 庞立香, 马茜茜, 等. 钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂(SGLT2-抑制剂)对糖尿病的机制和治疗研究综述 [J]. 中国比较医学杂志, 2023, 33(8): 127-132.

Li M, Pang LX, Ma QQ, et al. Review on the mechanism and treatment of diabetes mellitus with a sodium/glucose cotransporter 2 inhibitor [J]. Chin J Comp Med, 2023, 33(8): 127-132.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2023.08.017

钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂(SGLT2-抑制剂)对 糖尿病的机制和治疗研究综述

李 萌^{1#}, 庞立香^{1#}, 马茜茜¹, 包书茵¹, 付丹妮^{2*}, 白 雪^{1*}

(1. 内蒙古民族大学公共卫生学院, 内蒙古 通辽 028000; 2. 内蒙古民族大学医学院, 内蒙古 通辽 028000)

【摘要】 糖尿病是全球范围内的一种以糖代谢紊乱为主的慢性病。长期高血糖会导致肾、心脏、血管、神经等多种器官的慢性损害。钠-葡萄糖共转运蛋白 2(sodium glucose transporter 2 inhibitors, SGLT2)抑制剂是一种新型的降糖药物, 它是以一种不依赖于胰岛素分泌的新的机制来降低血糖水平。此类药物以抑制肾小管中负责在尿液重吸收葡萄糖的 SGLT-2 来降低肾糖阈, 排出多余的葡萄糖的方式, 使血液循环中的葡萄糖水平下降。此外, SGLT2-抑制剂不仅可以治疗糖尿病, 同时还可用于治疗由糖尿病引起的心血管、肾疾病和高血压等疾病。现就钠-葡萄糖共转运蛋白 2(SGLT2)抑制剂在糖尿病和并发症中的作用和机理进行综述。

【关键词】 糖尿病; 二型糖尿病; 钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂; 作用机制

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2023) 08-0127-06

Review on the mechanism and treatment of diabetes mellitus with a sodium/glucose cotransporter 2 inhibitor

LI Meng^{1#}, PANG Lixiang^{1#}, MA Qianqian¹, BAO Shuyin¹, FU Danni^{2*}, BAI Xue^{1*}

(1. School of Public Health, Inner Mongolia Minzu University, Tongliao 028000, China.
2. Medical College, Inner Mongolia Minzu University, Tongliao 028000)

【Abstract】 Diabetes is a chronic disease with glucose metabolism disorder. Long term hyperglycemia leads to chronic damage of the kidneys, heart, blood vessels, nerves, and other organs. Sodium/glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors are a new type of hypoglycemic drug that reduces the blood glucose level by a new mechanism independent of insulin secretion. Such drugs reduce the renal glucose threshold by inhibiting SGLT2, which is responsible for reabsorption of glucose in urine in the renal tubules of the kidney, and expelling excess glucose, thereby reducing the glucose level in blood circulation. Additionally, SGLT2 inhibitors not only treat diabetes, but can also be used to treat cardiovascular,

【基金项目】 国家自然科学基金项目(82004070); 内蒙古自治区科技计划项目(2020GG0103)。

【作者简介】 李萌(2001—), 女, 本科, 研究方向: 糖尿病等代谢性疾病的发病机制及药物治疗的研究; 蒙药心血管药理学。
E-mail: 15904850679@163.com

庞立香(2001—), 女, 本科, 研究方向: 糖尿病等代谢性疾病的发病机制及药物治疗的研究; 蒙药心血管药理学。
E-mail: 15922043324@163.com # 共同第一作者

【通信作者】 白雪(1990—), 女, 讲师, 博士, 研究方向: 糖尿病等代谢性疾病的发病机制及药物治疗的研究。
E-mail: bx_1226@163.com

付丹妮(1983—), 女, 讲师, 博士, 研究方向: 药理学研究。E-mail: fu_dan_ni@126.com * 共同通信作者

renal, hypertension, and other diseases caused by diabetes. This article reviews the role and mechanism of SGLT2 inhibitors in diabetes and its complications.

[Keywords] diabetes; type 2 diabetes; sodium/glucose cotransporter 2 inhibitor; mechanism of action

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

自 20 世纪 80 年代起,世界范围内的糖尿病发病率迅速上升。糖尿病可导致血管、神经病变从而引发多种并发症,严重威胁糖尿病病人的健康和生命,糖尿病导致的过早死亡及残疾对国家的经济增长造成了负面影响^[1]。糖尿病的类型包括 1 型糖尿病 (type 1 diabetes mellitus, T1DM)、2 型糖尿病 (diabetes mellitus type 2, T2DM)、妊娠糖尿病以及胰岛 β 细胞功能的基因缺陷、胰岛素作用的功能缺陷、感染、不常见的免疫介导性糖尿病、其他与糖尿病相关的遗传综合征等多种类型糖尿病。最常见的是 2 型糖尿病,2 型糖尿病主要由于人体对胰岛素 β 细胞的功能缺陷和胰岛素抵抗所导致的^[2]。

糖尿病的发病机制非常复杂,至今还没有得到很好的解释。不同种类疾病引起的病因也不同,即使是相同的病症也会有不同的表现。T1DM 以自身免疫为主,其发病机制与遗传、环境因素有关。经研究发现,基因、长期精神紧张、饮食不合理、病毒感染、肥胖等都有可能引起糖尿病的发生^[3]。遗传因素主要指的是遗传易感性,除了以遗传性相关以外还可能与基因缺陷有关,另外已有文献报道了低密度脂蛋白受体相关蛋白 5 (low density lipoprotein receptor-related protein 5, LRP5) 基因位点的多态性与糖代谢之间的相关性,结果证实绝经后 LRP5 基因可能为 T2DM 患者的易感基因^[4];长期的精神紧张以及情绪激动会分泌许多应激激素,这些激素可导致血糖升高,如果激素长期大量地释放就会造成内分泌代谢调节紊乱,引起高血糖,导致糖尿病;不合理的膳食可引起胰岛素分泌紊乱,提高胰岛素的耐受性,加速了胰腺的负担和胰岛素抵抗,从而引发糖尿病;病毒感染、药物副作用等均可损伤胰岛 β 细胞,降低胰岛素的释放,经有关研究表明,T2DM 的发生与病毒感染有很大关系^[5]。另外有国内外研究表明,T2DM 患者的人巨细胞病毒 (HCMV) 特异性 IgG 抗体和人巨细胞病毒核酸 (human cytomegalovirus-DNA, HCMV-DNA) 的阳性率均显著高于一般人群^[6];创伤后应激/抗生素可导致应激激素过度分泌,从而影响葡萄糖转运系统的正常运作,导致机体对葡萄糖的非氧化清除率和葡萄糖率降低,进而引发/刺激胰岛素抵抗,导致糖尿病发

生^[7];肥胖是糖尿病发病的重要原因,其主要机理在于肥胖者本身存在着高胰岛素血症,高胰岛素血症可导致胰岛素作用受阻,引发胰岛素抵抗,而胰岛素抵抗是 T2DM 发病的主要环节之一。

长期服药是控制慢性病糖尿病的血糖异常的主要途径^[7]。90 年代前,仅有胰岛素、磺脲类和双胍类药物用于治疗糖尿病。1995 年之后,一些新型的降糖药物相继问世。钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 (SGLT2) 抑制剂是一种全新的治疗药物,在 II 型糖尿病临床治疗中表现出了特殊的降糖机制而备受临床关注^[8]。此类药物的主要功能是从尿中重新吸收葡萄糖,抑制肾小管中 SGLT2 的表达,进而降低血糖。临床试验表明,该药具有降低血压、减轻体重、降低尿蛋白的作用^[9]。SGLT2-抑制剂不仅能够降低血糖、还有保护心血管、肾功能等功效。因此,钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂也可以用于治疗糖尿病引起的并发症。本研究旨在探讨 SGLT2-抑制剂的结构与效应,以及治疗糖尿病及其并发症的机制和作用效果。

1 SGLT2-抑制剂的构效关系

目前,世界上已上市的 SGLT2-抑制剂有 7 种:坎格列净 (Canagliflozin)、达格列净 (Dapagliflozin)、恩格列净 (Empagliflozin)、伊格列净 (Ipragliflozin)、鲁格列净 (Luseogliflozin)、托格列净 (Tofogliflozin) 以及埃格列净 (Ertugliflozin)^[10]。

SGLT2 构效关系见图 1,该分子由芳香基团 Ar^1 、芳香基团 CH_2-Ar^2 和 D-葡萄糖三部分组成。 Ar^1 是整个结构的主要连接者,葡萄糖和 CH_2-Ar^2

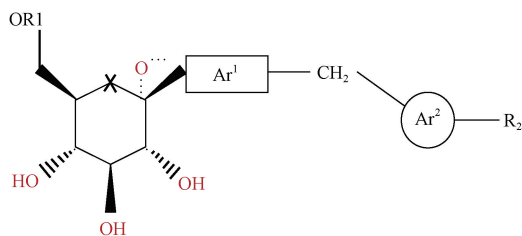


图 1 SGLT2 构效关系

Figure 1 Structure activity relationship diagram of SGLT2

就是由 Ar^1 连接。 Ar^1 大部分为芳香杂环,其中吡啶类杂环是最多的。许多化合物选择用碳苷键的方式连接,目的是确保药物被吸收进入人体循环的速度与程度高和 SGLT2 选择性抑制良好。

2 SGLT2-抑制剂治疗糖尿病的作用及机制

正常情况下,人体内的葡萄糖通过肝和肾代谢。肾在保持葡萄糖在人体内的平衡重起着十分关键的作用。在 24 h 之内,健康成人肾滤出的葡萄糖在 160~180 g,由于重吸收作用,99% 的葡萄糖都会被肾小管重新吸收和利用^[11]。葡萄糖在肾小管的重吸收主要由葡萄糖转运蛋白 (glucose transporter, GLUTs) 和钠-葡萄糖协同转运蛋白 (SGLTs) 两种转运蛋白完成^[12]而这一葡萄糖的重吸收过程主要通过钠-葡萄糖协同转运蛋白 (SGLTs) 完成。SGLTs 包括 SGLT-1 和 SGLT-2 两个亚型。SGLT1 是小肠内主要的葡萄糖转运载体, SGLT1 在肾、肾近端和小肠中的葡萄糖再吸收率为 10%;而 SGLT2 常存在肾近端小管中的 S1 段,在肾近端小管内重吸收成 90% 的葡萄糖^[13]。SGLT2 在肾近端小管中的转运率高,亲和力低,在葡萄糖转运的过程中起到关键作用。糖尿病通过增加肾小管中的糖负荷和 SGLT2 的表达来促进肾葡萄糖的重吸收,从而维持高血糖^[14],高血糖会使过滤和再吸收的葡萄糖增加 2~3 倍。早期近端小管中 SGLT2 是肾葡萄糖再吸收的主要途径^[15]。SGLT2-抑制剂可增强尿中葡萄糖排泄,从而降低糖尿病患者的血糖水平。因此,肾对葡萄糖的重吸收与 SGLT-2 密切相关。SGLT-2 抑制剂就是通过抑制肾近曲小管中的 SGLT-2,抑制尿液中葡萄糖的重吸收,降低肾糖阈,增加尿糖排泄,从而发挥降血糖的作用,并且其降低血糖的作用是不依赖胰岛素分泌的。

2.1 SGLT2-抑制剂的降糖效果

SGLT2-抑制剂是治疗糖尿病的新型药物。这类药物具有独特的作用机制,它独立于胰岛 β 细胞功能或组织胰岛素敏感性的调节,因此,它们具有与其他口服抗糖尿病药物以及胰岛素联合治疗的潜力^[16]。SGLT-2 抑制剂的作用机制在于其糖苷配基可与位于近曲小管上的转运蛋白葡萄糖结合端竞争性结合,作用于 SGLT-2 的疏水性或芳氨酸残基从而特异性地抑制 SGLT-2 的活性,通过调节肾小球滤液中葡萄糖的重吸收,使尿液中更多葡萄糖

被排出,进而起到改善血糖水平的作用^[17]。Ji 等^[18]和 Ferrannini 等^[19]研究表明, SGLT2-抑制剂可以通过改善高糖毒性,缓解细胞内质网的应激反应,减少糖脂毒性引起的胰岛 β 细胞的凋亡,从而保护胰岛 β 细胞的功能,进而恢复正常组织和器官对胰岛素的反应能力,起到降低血糖的作用。以 Dapagliflozin 为例,多项随机、双盲、对照试验已经证实 Dapagliflozin 能显著降低 Hb A1c (可达 1.16%) 和血糖,也证明 Dapagliflozin 单药 (10 mg) 降低 Hb A1c 的疗效与二甲双胍缓释片 2000 mg 相当^[20]。同时也有研究表明, SGLT2-抑制剂能不同程度地降低 2 型糖尿病患者的糖化血红蛋白^[21],并且能够使患者空腹血糖以及餐后 2 h 血糖得到有效的下降^[8]。

2.2 SGLT2-抑制剂调血脂、减重的治疗效果

SGLT2-抑制剂不仅可以降糖,还能够起到减重、调血脂等作用。使用 SGLT2-抑制剂治疗会使胰岛素于胰高血糖素的比值降低,从而增加肝糖原分解和糖异生。不必要的葡萄糖利用受到脂肪组织中增加的脂肪分解和从循环中增加的非酯化脂肪酸 (non-esterified fatty acid, NEFA) 摄取所促进的脂肪外周氧化的限制^[22]。SGLT2-抑制剂不仅可以透过渗透性利尿、增加尿液中葡萄糖的排出方式使热量散失进而减轻体重,还可使体脂及内脏脂肪降低,对于减轻胰岛素抵抗、改善代谢紊乱起到很大作用^[23]。从长期来看, SGLT2-抑制剂诱导的体重变化主要是由于脂肪量的减少,包括脂肪变性与内脏及皮下脂肪组织^[24]的减少,这是由脂肪细胞增强脂肪酸释放来满足脂肪酸氧化增加的需求所介导的。有研究表明, SGLT2-抑制剂能使低密度脂蛋白胆固醇的含量下降,使高密度脂蛋白胆固醇含量升高^[25]。一份纳入 8710 名 T2DM 患者的 Meta 分析结果表明, SGLT2-抑制剂可使患者的体重平均下降 2.01 kg (1.83~2.18 kg)^[26]。与亚洲人群相关的 Meta 分析^[27]显示,达格列净 5 mg、10 mg 进行 24 周单独治疗可使 HbA1c 下降 0.52%~0.58%,使体重下降 1.34~1.80 kg。孔小敏等^[21]研究了 SGLT-2 抑制剂、二甲双胍、DPP-4 抑制剂三种降糖药物的降脂效果,发现 SGLT2-抑制剂的效果最好;二甲双胍和 DPP-4 抑制剂结合治疗 T2DM,其 HbA1c 水平仍为 7.0%~10.5%^[28]。

2.3 SGLT2-抑制剂的降压作用

在我国,大约 60% 的 T2DM 患者都有高血压,高

血压是引起心血管疾病的主要风险因素之一。SGLT2-抑制剂能通过降低血容量,减少体内的钠含量,从而起到降低血压的作用^[29],SGLT2-抑制剂产生的排钠和渗透性利尿作用是短期降低患者血压的主要原因;SGLT2-抑制剂能阻断肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (renin angiotensin aldosterone system, RAAS),减轻肾小球的硬化和动脉化程度,减轻体重则是长期降低患者血压的机制^[23]。一项纳入 27 项 RCT 研究包含 12 960 例患者的 Meta 分析结果显示,SGLT2-抑制剂可使 T2DM 患者的收缩压下降 4 mmHg,舒张压下降 1.6 mmHg,且不会导致体位性低血压的发生^[30]。另外根据一项对 6 个随机对照试验的荟萃分析得知,将 SGLT2-抑制剂与安慰剂进行 24 h 动态血压监测,SGLT2-抑制剂与白天(-4.34 mmHg,95% CI-5.09~-3.58)和夜间(-2.61 mmHg,95% CI-3.08~-2.14)血压水平的显著降低相关^[31]。在降糖治疗实验 EMPA-REG OUTCOME 中^[32],恩格列净可使收缩压降低 5 mmHg,舒张压降低 2 mmHg^[33]。

2.4 SGLT2-抑制剂对心血管的保护作用

SGLT-2 抑制剂可以通过渗透性利尿和利钠等作用来改善心脏的前负荷^[34]。其作用机制主要是改善心肌细胞代谢,改善心室负荷状况,抑制心肌细胞 Na^+/H^+ 交换,改变脂肪因子和细胞因子的产生,减少心肌细胞坏死和心肌纤维化^[35]。SGLT2-抑制剂还可以通过阻断肾素-血管紧张素-醛固酮 (RAAS) 系统,有效缓解了肾小球及动脉硬化,进而保护心血管。2008 年,美国食品和药物管理局发布了一份有关所有新型降糖剂心血管事件的报告,其研究结果罗列了 SGLT2 对心血管系统的益处^[36]。EMPA-REG OUTCOME 心血管事件在 2015 年 EASD 年度报告中首次报道,SGLT2-抑制剂 empagliflozin 能减少 T2DM 高危患者心血管事件发生率,包括非致死性心肌梗死、心血管死亡和非致死性中风^[37]。一项 CDV-REAL 研究表明,在欧美 T2DM 患者里,SGLT2-抑制剂能降低 39% 的心功能衰竭患病率,同时也降低 50% 以上的死亡率^[38]。

2.5 SGLT2-抑制剂对肾的保护作用

SGLT2 受体存在于肾近端小管 S1 段时的作用是不仅重吸收葡萄糖,还重吸收 Na^+ ,由于 SGLT2 受体的作用,导致致密斑部位的 Na^+ 浓度下降,从而影响了肾小球的滤过和肾血流量的变化,也就是说激活了管-球反馈系统,进而造成了肾小球的损伤^[39]。

SGLT2-抑制剂具有促进尿酸排泄、降低血尿酸、抑制近曲小管中钠、葡萄糖的再吸收,同时肾小球旁器通过容量调节机制促使入球小动脉收缩,使肾小球滤过率恢复正常,进而起到保护肾的作用^[40]。在 2 型糖尿病合并 1~4 期慢性肾病 (chronic kidney diseases, CKD) 的患者中,SGLT2-抑制剂治疗的效果相对明显,治疗 3~4 周后人表皮生长因子显著降低 (约降低 $3\sim 8\text{ mL}/(\text{min}\cdot 1.73\text{ m}^2)$),而停药后又回归基线水平^[41-42],并且在一项 Meta 分析中显示,长期使用 SGLT2-抑制剂可以提高肾功能和减少蛋白尿的危险^[43]。

3 SGLT2-抑制剂的不良反应

目前的临床试验结果显示,SGLT2-抑制剂在临床上仍然存在着一些不良反应,并且在使用过程中可能会产生不良影响。有临床数据表明,SGLT2-抑制剂会使生殖道真菌感染的发病率增加^[44]。另外还有研究提出使用 SGLT2-抑制剂还可导致正常血糖性酮症酸中毒 (euDKA)^[45]。同时对于老年患者,则需要进行肾小球过滤率的评估,临床用药时,应选用低剂量的药物,当血糖得到控制且患者可以忍受时,再考虑大剂量的应用。

4 总结与展望

综上所述,SGLT2 是一种具有高体积、低亲和性的跨膜运输蛋白,它在肾近端小管细胞中广泛存在。此药不仅可以降低血糖、血压,而且对肾功能有一定的保护作用,也可以减少心血管不良事件的发生。尽管最初 SGLT2-抑制剂只被当作降糖药物来使用,但其作用早已不仅仅局限于对血糖的影响。目前仍有许多问题未得到解答,随着科技水平的不断提高,SGLT2-抑制剂在临床上的应用将会越来越广泛,为临床医师和患者提供更好的诊断及治疗。

参考文献:

- [1] 都丽萍,李春英,王睿韬,等. 2 型糖尿病患者降糖药物治疗现状及药学服务需求调查 [J]. 临床药物治疗杂志, 2022, 20(1): 57-62.
- [2] 章鹏鹏,孟凡婷,牛婷婷,等. 新型糖尿病治疗药物西他列汀制备技术研究进展 [J]. 浙江化工, 2017, 48(9): 15-19, 23.
- [3] 蓝晓步,周刚,孙玉红. 糖尿病并发症的发病机制及其药物治疗研究进展 [J]. 临床合理用药杂志, 2021, 14(5): 178-181.

- [4] 周明旺, 李盛华, 陈炯, 等. 膝骨性关节炎患者低密度脂蛋白受体相关蛋白 5 基因与中医体质相关性研究 [J]. 西部中医药, 2016, 29(10): 5-7.
- [5] Cheng CH, Chu CY, Chen HL, et al. Virus elimination by direct-acting antiviral agents impacts glucose homeostasis in chronic hepatitis C patients [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2022, 12: 799382.
- [6] 白耀博, 时艳, 刘伟. 人巨细胞病毒感染对 2 型糖尿病患者糖代谢 C 肽及胰岛素敏感性的影响 [J]. 河北医学, 2020, 26(2): 252-255.
- [7] 武淑俊. 糖尿病并发症的发病机制及治疗研究进展 [J]. 中国处方药, 2021, 19(11): 69-70.
- [8] 丁云川. SGLT2 抑制剂治疗 2 型糖尿病的研究进展 [J]. 中国城乡企业卫生, 2021, 36(8): 55-57.
- [9] 张雅静. 钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂在 2 型糖尿病治疗中的研究进展 [J]. 实用临床医学(江西), 2021, 22(6): 97-101.
- [10] 徐小英, 侯幸赞, 李玉珍, 等. 国内上市的钠-葡萄糖耦联转运体 2 抑制剂的比较 [J]. 世界临床药物, 2022, 43(6): 663-670.
- [11] 汪玲, 任跃忠. 新型降糖药钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂临床应用研究进展 [J]. 浙江医学, 2021, 43(16): 1799-1804.
- [12] 朱路, 李华荣. SGLT2 抑制剂: 机制独特的降糖药物 [J]. 新医学, 2014, 45(9): 573-576.
- [13] 张存志, 吕庆彪, 赵建强. 简述新型降糖药钠-葡萄糖共转运蛋白 2(SGLT2)抑制剂 [J]. 实用糖尿病杂志, 2017, 13(2): 63-64.
- [14] Gallo LA, Wright EM, Vallon V. Probing SGLT2 as a therapeutic target for diabetes: basic physiology and consequences [J]. Diabetes Vasc Dis Res, 2015, 12(2): 78-89.
- [15] Vallon V. The mechanisms and therapeutic potential of SGLT2 inhibitors in diabetes mellitus [J]. Annu Rev Med, 2015, 66: 255-270.
- [16] Misra M. SGLT2 inhibitors: a promising new therapeutic option for treatment of type 2 diabetes mellitus [J]. J Pharm Pharmacol, 2013, 65(3): 317-327.
- [17] 李超, 许诺, 章晓艳. 新型钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂现状及其研发动态 [J]. 世界临床药物, 2014, 35(12): 756-759, 765.
- [18] Ji L, Han P, Liu Y, et al. Canagliflozin in Asian patients with type 2 diabetes on metformin alone or metformin in combination with sulphonylurea [J]. Diabetes Obes Metab, 2015, 17(1): 23-31.
- [19] Ferrannini E, Muscelli E, Frascerra S, et al. Metabolic response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in type 2 diabetic patients [J]. J Clin Invest, 2014, 124(2): 499-508.
- [20] Bailey CJ, Morales Villegas EC, Woo V, et al. Efficacy and safety of dapagliflozin monotherapy in people with Type 2 diabetes: a randomized double-blind placebo-controlled 102-week trial [J]. Diabet Med, 2015, 32(4): 531-541.
- [21] 翼颖, 于磊. SGLT2 抑制剂对肾脏作用的研究进展 [J]. 临床肾脏病杂志, 2020, 20(4): 326-331.
- [22] Thomas MC, Cherney DZI. The actions of SGLT2 inhibitors on metabolism, renal function and blood pressure [J]. Diabetologia, 2018, 61(10): 2098-2107.
- [23] 臧丽, 母义明. 钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂的临床应用: 始于降糖超越降糖 [J]. 中国实用内科杂志, 2022, 42(11): 889-893.
- [24] Bolinder J, Ljunggren Ö, Kullberg J, et al. Effects of dapagliflozin on body weight, total fat mass, and regional adipose tissue distribution in patients with type 2 diabetes mellitus with inadequate glycemic control on metformin [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2012, 97(3): 1020-1031.
- [25] 董亚苒, 王新芳, 刘改芬. 达格列净对不同体重指数 2 型糖尿病患者血脂的影响 [J]. 中国社区医师, 2022, 38(14): 55-57.
- [26] DeFronzo RA, Norton L, Abdul-Ghani M. Renal, metabolic and cardiovascular considerations of SGLT2 inhibition [J]. Nat Rev Nephrol, 2017, 13(1): 11-26.
- [27] Yang W, Ji L, Zhou Z, et al. Efficacy and safety of dapagliflozin in Asian patients: a pooled analysis [J]. J Diabetes, 2017, 9(8): 787-799.
- [28] 孔小敏, 刘彦, 谭波宇, 等. SGLT-2 抑制剂联合二甲双胍、DPP-4 抑制剂治疗 2 型糖尿病疗效和安全性的 Meta 分析 [J]. 中国新药与临床杂志, 2017, 36(12): 723-729.
- [29] 刘文锋, 姜昕. SGLT2 抑制剂降压作用机制研究进展 [J]. 实用老年医学, 2022, 36(9): 956-958, 962.
- [30] Baker WL, Smyth LR, Riche DM, et al. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on blood pressure: a systematic review and meta-analysis [J]. J Am Soc Hypertens, 2014, 8(4): 262-275.
- [31] Scheen AJ. Effect of SGLT2 inhibitors on the sympathetic nervous system and blood pressure [J]. Curr Cardiol Rep, 2019, 21(8): 70.
- [32] 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.
- [33] 纪立农, 郭立新, 郭晓蕙, 等. 钠-葡萄糖共转运蛋白 2(SGLT2)抑制剂临床合理应用中国专家建议 [J]. 中国糖尿病杂志, 2016, 24(10): 865-870.
- [34] Verma S, McMurray JJV, Cherney DZI. The metabolodiuretic promise of sodium-dependent glucose cotransporter 2 inhibition: the search for the sweet spot in heart failure [J]. JAMA Cardiol, 2017, 2(9): 939-940.
- [35] Tentolouris A, Vlachakis P, Tzeravini E, et al. SGLT2 inhibitors: a review of their antidiabetic and cardioprotective effects [J]. Int J Environ Res Public Health, 2019, 16(16): 2965.
- [36] Cefalu WT, Kaul S, Gerstein HC, et al. Cardiovascular outcomes trials in type 2 diabetes: where do we go from here? reflections from a Diabetes care editors' expert forum [J]. Diabetes Care, 2018, 41(1): 14-31.

[37] 熊昕, 隆敏, 蔡雷琴, 等. 一种新型的降糖药物——SGLT2 抑制剂研究进展 [J]. 重庆医科大学学报, 2016, 41(11): 1172-1176.

[38] Kosiborod M, Cavender MA, Fu AZ, et al. Lower risk of heart failure and death in patients initiated on sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs; the CVD-REAL study [J]. Circulation, 2017, 136(3): 249-259.

[39] 杨飞云, 于晓东, 孙培焱, 等. SGLT2 抑制剂对心脏及肾脏保护作用研究的进展 [J]. 心血管康复医学杂志, 2022, 31(3): 367-370.

[40] 司仪峰, 许静. 钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂肾脏保护机制的研究进展 [J]. 海军医学杂志, 2022, 43(8): 879-883.

[41] Barnett AH, Mithal A, Manassie J, et al. Efficacy and safety of empagliflozin added to existing antidiabetes treatment in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial [J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2014, 2(5): 369-384.

[42] Yale JF, Bakris G, Cariou B, et al. Efficacy and safety of canagliflozin in subjects with type 2 diabetes and chronic kidney disease [J]. Diabetes Obes Metab, 2013, 15(5): 463-473.

[43] Zhang X, Zhong Z, Li Y, et al. Long-term renal outcomes associated with sodium glucose cotransporter 2 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis [J]. Diabetes Metab Res Rev, 2020, 36(5): e3303.

[44] 芦志伟, 赵振宇. SGLT-2 抑制剂类药物临床应用特点及不良反应概述 [J]. 国际医药卫生导报, 2019, 25(2): 331-333.

[45] Douros A, Lix LM, Fralick M, et al. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and the risk for diabetic ketoacidosis: a multicenter cohort study [J]. Ann Intern Med, 2020, 173(6): 417-425.

[收稿日期] 2022-10-03

辐射防护剂研究进展

随着核电站的建立、人类太空活动的增加、临床上放射诊疗设备的广泛应用以及核武器恐怖威胁等因素的持续存在,人类暴露于电离辐射和核辐射的可能性日益增加。日本核电站泄漏事故和持续一年的俄乌冲突更是加剧了核威胁的紧张局势,公众及国际社会都在持续关注核辐射等辐射损伤的危害和救治方案,以及应急准备。

2016 年 1 月,中国发布了《中国核应急》白皮书,全面更新中国核应急体系与响应战略。世界卫生组织(WHO,2013)更新了应对辐射和核应急的储备药物清单以及应用管理的政策建议。本综述简要介绍 WHO 辐射应急防护政策建议以及在急性放射病(ARS)动物模型中能够提高受照动物生存率的辐射防护剂,以及中草药表现出的抗辐射作用。

在这篇综述中,作者重点介绍了 WHO 应对辐射和核紧急情况建议储备的药物清单、辐射防护药物的研发进展,以及部分中医药在降低急性放射病死亡率方面的研究。自 20 世纪 60 年代以来,我国科研人员一直致力于挖掘中药资源宝库,开发具有抗辐射作用的中药方剂、中药单药、中药活性提取物及单体中药或方剂中含有的活性成分,发现这些有效药物具有预防自由基损伤、减轻 DNA 损伤、减少细胞凋亡、刺激损伤后修复的作用,且副作用很小。结果显示部分中药能显著降低致死剂量全身照射小鼠的死亡率,具有防治急性放射病的潜能。

在核事故和核恐怖主义威胁下,急救人员、专业工作人员和普通公众需要不同的辐射防护剂。急性放射病包括骨髓型、胃肠型和脑型,目前的可使用辐射防护药物较少,且主要针对急性造血系统辐射损伤,其他类型急性放射病缺乏有效的防护药物,无法满足国家辐射应急战略储存和医疗管理的需求。许多国家已投入大量资金加快辐射防护剂的研发,但仍面临诸多挑战。开发具有原创性的辐射防护和治疗药物已经迫在眉睫。详细内容欢迎读者阅读文献原文。

该研究成果发表于《动物模型与实验医学(英文)》期刊(Animal Models and Experimental Medicine, 2023, 6(4):329-336. <https://doi.org/10.1002/ame2.12339>)