

SGLT2 抑制剂治疗 2 型糖尿病的临床研究

刘宇翔 李代清

【摘要】 钠-葡萄糖协同转运蛋白 2(SGLT2)抑制剂是一种治疗 2 型糖尿病的新型药物,其通过特异地抑制肾小管对葡萄糖的重吸收来降低血糖。目前,在欧美、日本等地已有大量的SGLT2抑制剂治疗 2 型糖尿病的临床试验,这些临床研究表明,SGLT2抑制剂在降低糖化血红蛋白、空腹血糖、体重等方面表现出更好的效果以及更少的不良反应。

【关键词】 2 型糖尿病;SGLT2 抑制剂;临床研究

Clinical research of SGLT2 inhibitors for treating type 2 diabetes Liu Yuxiang, Li Daiqing. Key Laboratory of Hormones and Development (Ministry of Health), The Institute of Endocrinology, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China

Corresponding author: Li Daiqing, Email: daiqingli68@163.com

【Abstract】 Sodium-glucose co-transporters 2 (SGLT2) inhibitors is a new drug used for the treatment of type 2 diabetes, which can directly decrease blood glucose concentration by blocking reabsorption of filtered glucose in the renal tubule. Nowadays, many clinical studies of SGLT2 inhibitors with the type 2 diabetes were developed in the US, Europe and Japan. These researches showed that SGLT2 inhibitors performed better in reducing HbA1c, fasting plasma glucose (FPG), body weight and had less side effects.

【Key words】 Type 2 diabetes mellitus;SGLT2 inhibitors;Clinical treatment

糖尿病是以慢性高血糖为特征的代谢性疾病,由胰岛素分泌和(或)作用缺陷所引起。目前临床上治疗糖尿病的药物,依然是传统药物占据主导地位。而传统药物都在不同程度上有一定的不良反应。钠-葡萄糖协同转运蛋白 2(SGLT2)位于肾小管上皮细胞管腔侧刷状缘,具有低亲和力及高转运力,承担了90%重吸收葡萄糖的工作^[1]。研究表明,糖尿病患者的肾脏上皮细胞SGLT2表达明显上调,肾糖阈和饱和阈值均升高,表现为血糖超过阈值时滤过的葡萄糖仍能被肾小管重吸收^[2]。随着血糖水平的升高,肾小球滤过的葡萄糖也相应增加。因此抑制SGLT2的活性,可以特异地抑制肾脏对葡萄糖的吸收。故本文就SGLT2抑制剂目前的临床研究作一综述。

1 SGLT2 抑制剂的临床研究

1.1 Canagliflozin Canagliflozin 于 2013 年 3 月被批准在美国上市,是全球第一个上市的SGLT2抑制剂。

Bode等^[3]对624例 2 型糖尿病患者使用canagliflozin进行了超过104周的随机、双盲、安慰剂对照试验。结果发现,口服canagliflozin 100 mg、300 mg组中,患者的HbA1c分别下降了0.32%和0.43%,而安慰剂对照组中,患者的HbA1c反而上升了0.17%;与此同时,口服 canagliflozin 100 mg、300 mg 组中,患者的HbA1c降至基准线以下(<7.0%)的比率分别是35.8%、41.9%,而安慰剂对照组是20.3%。并且,口服 canagliflozin 组中,患者的体重、空腹静脉血糖、收缩压均比安慰剂对照组有明显下降,而高密度脂蛋白-胆固醇(HDL-C)和低密度脂蛋白-胆固醇(LDL-C)则有所上升。Nigro等^[4]对2 779例 2 型糖尿病患者使用 canagliflozin 进行了 5 个中心、随机、双盲、安慰剂对照试验。结果显示,口服canagliflozin 100 mg、300 mg 组中,患者的HbA1c分别下降了0.77%和1.03%,而安慰剂对照组患者的HbA1c反而上升了0.14%。并且,相比对照组,口服 canagliflozin组患者的体重、空腹血糖和收缩压均有下降。Inagaki等^[5]对383例日本 2 型糖尿病患者使用 canagliflozin 进行 12 周、随机、双盲、安慰剂对照试验。最终,HbA1c 在口服 canagliflozin 50 mg、

100 mg、200 mg、300 mg 组的患者中分别下降了 0.61%、0.80%、0.79%、0.88%，而在安慰剂对照组中则上升了 0.11%。并且，口服 canagliflozin 组中，患者的餐后血糖和空腹血糖明显改善，体重明显下降。Bell^[6]也曾报道将 canagliflozin 和利拉鲁肽合用的病例，患者的 HbA1c 和体重均得到了明显改善。作为第一个上市的 SGLT2 抑制剂，canagliflozin 在降低 HbA1c、空腹血糖及体重方面具有明确的优势。与此同时，canagliflozin 对收缩压的降低作用，可能会进一步揭示其在糖尿病心血管方面的益处。不过，canagliflozin 与脂代谢的关系应进一步探究。

1.2 Dapagliflozin Dapagliflozin 于 2012 年 11 月率先在欧洲上市，后于 2014 年 1 月 8 日在美国上市。Strojek 等^[7]对 597 例 2 型糖尿病患者（HbA1c 7%~10%）在格列美脲控制不佳的情况下，使用 dapagliflozin，进行 24 周、平行随机、双盲、安慰剂对照、国际多中心试验。患者被随机、双盲地分配到口服 dapagliflozin 2.5 mg、5 mg、10 mg 或安慰剂组，同时每例患者每日非盲口服格列美脲 4 mg。结果发现，HbA1c 在口服 dapagliflozin 2.5 mg、5 mg、10 mg 组中下降的比率分别是 0.58%、0.63%、0.82%，而在安慰剂组中下降了 0.13%；体重在口服 dapagliflozin 2.5 mg、5 mg、10 mg 组中平均下降了 1.18 kg、1.56 kg、2.26 kg，而在安慰剂组中平均下降了 0.72 kg；空腹血糖在口服 dapagliflozin 2.5 mg、5 mg、10 mg 组中平均下降了 0.93 mmol/L、1.18 mmol/L、1.58 mmol/L，而在安慰剂组中平均下降了 0.1 mmol/L。Kaku 等^[8]也进行了包括 279 例日本 2 型糖尿病患者的随机、双盲、安慰剂对照、多中心试验。12 周后，口服 dapagliflozin 组患者的 HbA1c 显著下降 0.11%~0.44%，而安慰剂对照组反而上升了 0.37%；同时，口服 dapagliflozin 组患者的空腹血糖平均下降了 0.87~1.77 mmol/L，而安慰剂对照组反而上升了 0.62 mmol/L。与此同时，该试验还观察到口服 dapagliflozin 组患者的体重明显下降。Schumm-Draeger 等^[9]关于 dapagliflozin 和二甲双胍合用治疗 2 型糖尿病的研究同样表明可以降低患者的 HbA1c。由此观之，dapagliflozin 在降低 HbA1c 及体重方面有很大的前景，但值得一提的是，美国食品药品监督管理局曾因为临床试验中 dapagliflozin 可能与癌症的发生有关联，而否决了 dapagliflozin 的上市申请，而动物模型实验表明 dapagliflozin 并没有增

加癌症发生的风险，最终美国食品药品监督管理局批准了 dapagliflozin 的上市^[10]。且有报道称，dapagliflozin 与二肽基肽酶-4 抑制剂的复合制剂也在进一步的临床研究中。

1.3 Empagliflozin Empagliflozin 由 Boehringer Ingelheim 公司研发，现阶段在美国、欧洲和日本进行 3 期临床试验。Ferrannini 等^[11]对 408 例 2 型糖尿病患者使用 empagliflozin 进行 12 周随机、双盲、安慰剂对照的临床 2 期试验。结果表明，HbA1c 在口服 empagliflozin 5 mg、10 mg、25 mg 组中下降的比率分别是 0.4%、0.5%、0.6%，而在安慰剂组反而上升了 0.09%。空腹血糖在口服 empagliflozin 5 mg、10 mg、25 mg 组中分别平均下降了 1.29 mmol/L、1.61 mmol/L、1.72 mmol/L，而在安慰剂对照组反而上升了 0.04 mmol/L。并且该研究指出，口服 empagliflozin 可有效降低体重。Kovacs 等^[12]应用 empagliflozin 和吡格列酮联合治疗 2 型糖尿病也发现患者的 HbA1c 明显降低。目前关于 empagliflozin 的研究并不是很丰富，更多的研究仍在临床试验中。

1.4 Ipragliflozin 2014 年 1 月 7 日，ipragliflozin 被批准在日本上市，可以单独给药，并且亚洲其他国家也在开展其相关的 3 期临床试验。Wilding 等^[13]研究了 343 例欧美 2 型糖尿病患者在二甲双胍控制不佳的情况下，使用 ipragliflozin 的 12 周、多中心、双盲、随机、安慰剂对照、剂量探究试验。结果表明，HbA1c 在口服 ipragliflozin 12.5 mg、50 mg、150 mg、300 mg 组比对照组分别下降了 0.22%、0.34%、0.40% 和 0.48%。同时，该试验也观察到口服 ipragliflozin 各组中，患者的体重及血压有明显下降。Ipragliflozin 是目前 SGLT2 抑制剂中，不良反应报道并不多见的一种药物，其在血脂代谢与致癌性方面鲜有报道，这也表明，未来 ipragliflozin 可能会成为 SGLT2 抑制剂家族中为 2 型糖尿病患者带来更多获益的药物之一。

1.5 Luseogliflozin Luseogliflozin 由日本 Taisho 公司研发，现阶段在日本进行 3 期临床试验。Seino 等^[14]入选 282 例 2 型糖尿病患者，通过饮食控制，使其 HbA1c 水平控制在 6.9%~7.5%，之后随机、双盲地分配到口服 luseogliflozin 1 mg、2.5 mg、5 mg 和 10 mg 组或安慰剂对照组，进行为期 12 周的试验，通过测量 HbA1c 的变化来判定结果。最终，HbA1c 在口服 luseogliflozin 1 mg、2.5 mg、5 mg 和 10 mg 组中

分别下降了 0.29%、0.39%、0.46% 和 0.43%，而在安慰剂对照组则上升了 0.22%。该试验还证明 luseogliflozin 可以有效降低患者体重。同样，Seino 等^[15]也进行了一项 236 例 2 型糖尿病患者参与的 II 期临床试验，对 luseogliflozin 的疗效和安全性进行研究。试验结果表明，HbA1c 呈显著的剂量依赖性下降。与安慰剂组相比，luseogliflozin 0.5 mg、2.5 mg 和 5 mg 组的 HbA1c 分别下降了 0.43%、0.7% 和 0.82%，空腹血糖和餐后 2 h 血糖也呈剂量依赖性下降。临床试验中所有 luseogliflozin 组未发现严重的不良反应，未有低血糖发生。因此，luseogliflozin 也有着良好的前景。

1.6 Tofogliflozin Tofogliflozin 由日本 Chugai 公司研发，现阶段在日本进行 3 期临床试验。Kaku 等^[16]对 229 例日本 2 型糖尿病患者使用 tofogliflozin 进行了多中心、平行随机、双盲、安慰剂对照的临床 2 期和 3 期试验。结果发现，安慰剂对照组患者 HbA1c 下降水平为 0.028%，而 10 mg、20 mg、40 mg tofogliflozin 组中 HbA1c 下降的比率分别是 0.797%、1.017% 和 0.870%，并且该试验证明 tofogliflozin 还可有效地降低空腹血糖、餐后 2 h 血糖和患者体重。多数临床试验证明，长期服用 tofogliflozin 具有良好的安全性和有效性，且动物实验还显示，tofogliflozin 不仅可以降低血糖，且对肾脏和胰腺也具有一定的保护作用^[17]。

2 SGLT2 抑制剂的不良反应

上述临床研究中，虽然均有不同程度的低血糖和尿路感染的报道，但是发生率极低，而且尿路感染多为轻度，并经过抗感染治疗后再无复发。Nicolle 等^[18]也指出，canagliflozin 可以使尿糖排泄增加，却与菌尿症的发生率无直接联系。并且，也没有明显证据表明尿路感染发生率的增加与接受 canagliflozin 治疗有关。Nagata 等^[19]的研究同样表明，虽然 2 型糖尿病患者的生殖道真菌感染与 canagliflozin 的治疗有关，可是大多数感染都是轻度或中度，并且经过标准化的临床治疗后，感染的发生率逐步减低。Johnsson 等^[20-21]指出，每日口服 dapagliflozin 5 或 10 mg 来治疗 2 型糖尿病是伴随着尿路感染、生殖器感染的风险，但此感染通常是轻、中度的，并且是可控的。同时，该研究表明，在尿糖量和尿道感染之间并没有一个明确的剂量关系，在临床中也没有发现因感染而中断治疗的病例。

也有研究指出，SGLT2 抑制剂会导致癌症，这也

正是美国食品药品监督管理局在 2013 年没有批准 dapagliflozin 上市的原因。但是 Reilly 等^[22]的研究指出，大量的试验表明 SGLT2 抑制剂并没有致肿瘤的风险，特别是 dapagliflozin 不会增加患癌症的风险。Lin 和 Tseng^[23]也指出，没有直接证据表明 SGLT2 抑制剂与男性膀胱癌和女性乳腺癌有直接关系。

除此之外，SGLT2 抑制剂对机体的其他方面也无重大不良反应，有研究指出 dapagliflozin 对于骨的形成和吸收、以及骨密度并无影响^[24]。也有文献报道 SGLT2 抑制剂对于微血管和大血管并无影响^[25]。由此观之，到目前为止，SGLT2 抑制剂是一个安全性较高的 2 型糖尿病治疗药物。

3 展望

虽然现有很多种方法治疗糖尿病，但其长期的血糖控制率依然不甚理想。并且，随着胰岛 β 细胞功能的减退，现有的依赖胰岛素的药物效果逐步减弱。SGLT2 抑制剂正是不依赖机体的胰岛素，而是通过增加葡萄糖从尿中的排泄来降低血糖。并且 SGLT2 抑制剂在降低血糖的同时，可以减少能量的积累，减轻体重，而且在不同的程度上降低了收缩压和舒张压，这些作用是传统糖尿病治疗药物所不具备的。SGLT2 抑制剂的不良反应较少，大多为生殖器感染和尿路感染，但是多为轻度或中度，并且随着治疗的延续，多数症状好转，并没有显著的泌尿生殖道感染风险的增加和肾脏的损伤，这样的特点使之有了更良好的应用前景。

总之，增加尿糖的排泄代表了一种新型治疗 2 型糖尿病的方法，为糖尿病患者的治疗提供了新的方案，虽然其已进入临床研究，但仍需要进行更大规模的深入研究。

参 考 文 献

- [1] Yu L, Lv JC, Zhou XJ, Abnormal expression and dysfunction of novel SGLT2 mutations identified in familial renal glucosuria patients [J]. Hum Genet, 2011, 129 (3): 335-344. DOI: 10.1007/s00439-010-0927-z.
- [2] Tahrani AA, Barnett AH, Bailey CJ. SGLT inhibitors in management of diabetes [J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2013, 1 (2): 140-151. DOI: 10.1016/S2213-8587(13)70050-0.
- [3] Bode B, Stenlöf K, Harris S, et al. Long-term efficacy and safety of canagliflozin over 104 weeks in patients aged 55-80 years with type 2 diabetes [J]. Diabetes Obes Metab, 2015, 17 (3): 294-303. DOI: 10.1111/dom.12428.

- [4] Nigro SC, Riche DM, Pheng M, et al. Canagliflozin, a novel SGLT2 inhibitor for treatment of type 2 diabetes [J]. *Ann Pharmacother*, 2013, 47 (10): 1301-1311. DOI: 10. 1177/1060028013503626.
- [5] Inagaki N, Kondo K, Yoshinari T, et al. Efficacy and safety of canagliflozin in Japanese patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled, 12-week study [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2013, 15 (12): 1136-1145. DOI: 10. 1111/dom. 12149.
- [6] Bell DS. The potent synergistic effects of the combination of liraglutide and canagliflozin on glycemic control and weight loss[J]. *Am J Case Rep*, 2014, 15: 152-154. DOI: 10. 12659/AJCR. 890626.
- [7] Strojek K, Yoon KH, Hrubá V, et al. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with glimepiride: a randomized, 24-week, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2011, 13 (10): 928-938. DOI: 10. 1111/j. 1463-1326. 2011. 01434. x.
- [8] Kaku K, Inoue S, Matsuoka O, et al. Efficacy and safety of dapagliflozin as a monotherapy for type 2 diabetes mellitus in Japanese patients with inadequate glycaemic control: a phase II multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2013, 15 (5): 432-440. DOI: 10. 1111/dom. 12047.
- [9] Schumm-Draeger PM, Burgess L, Korányi L, et al. Twice-daily dapagliflozin co-administered with metformin in type 2 diabetes: a 16-week randomized, placebo-controlled clinical trial [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2015, 17 (1): 42-51. DOI: 10. 1111/dom. 12387.
- [10] Reilly TP, Graziano MJ, Janovitz EB, et al. Carcinogenicity risk assessment supports the chronic safety of dapagliflozin, an inhibitor of sodium-glucose co-transporter 2, in the treatment of type 2 diabetes mellitus [J]. *Diabetes Ther*, 2014, 5 (1): 73-96. DOI: 10. 1007/s13300-014-0053-3.
- [11] Ferrannini E, Sema L, Seewaldt-Becker E, et al. A Phase IIb, randomized, placebo-controlled study of the SGLT2 inhibitor empagliflozin in patients with type 2 diabetes [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2013, 15 (8): 721-728. DOI: 10. 1111/dom. 12081.
- [12] Kovacs CS, Seshiah V, Swallow R, et al. Empagliflozin improves glycaemic and weight control as add-on therapy to pioglitazone or pioglitazone plus metformin in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, placebo-controlled trial [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2014, 16 (2): 147-158. DOI: 10. 1111/dom. 12188.
- [13] Wilding JP, Ferrannini E, Fonseca VA, et al. Efficacy and safety of ipragliflozin in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a dose-finding study [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2013, 15 (5): 403-409. DOI: 10. 1111/dom. 12038.
- [14] Seino Y, Sasaki T, Fukatsu A, et al. Dose-finding study of luseogliflozin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II study [J]. *Curr Med Res Opin*, 2014, 30 (7): 1231-1244. DOI: 10. 1185/03007995. 2014. 909390.
- [15] Seino Y, Sasaki T, Fukatsu A, et al. Efficacy and safety of luseogliflozin monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: a 12-week, randomized, placebo-controlled, phase II study [J]. *Curr Med Res Opin*, 2014, 30 (7): 1219-1230. DOI: 10. 1185/03007995. 2014. 901943.
- [16] Kaku K, Watada H, Iwamoto Y, et al. Efficacy and safety of monotherapy with the novel sodium/glucose cotransporter-2 inhibitor to flogliflozin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: a combined Phase 2 and 3 randomized, placebo-controlled, double-blind, parallel-group comparative study [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2014, 13: 65. DOI: 10. 1186/1475-2840-13-65.
- [17] Nyirjesy P, Sobel JD, Fung A, et al. Genital mycotic infections with canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, in patients with type 2 diabetes mellitus: a pooled analysis of clinical studies [J]. *Curr Med Res Opin*, 2014, 30 (6): 1109-1119. DOI: 10. 1185/03007995. 2014. 890925.
- [18] Nicolle LE, Capuano G, Ways K, et al. Effect of canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitor, on bacteriuria and urinary tract infection in subjects with type 2 diabetes enrolled in a 12-week, phase 2 study [J]. *Curr Med Res Opin*, 2012, 28 (7): 1167-1171. DOI: 10. 1185/03007995. 2012. 689956.
- [19] Nagata T, Fukuzawa T, Takeda M, et al. Tofogliflozin, a novel sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor, improves renal and pancreatic function in db/db mice [J]. *Br J Pharmacol*, 2013, 170 (3): 519-531. DOI: 10. 1111/bph. 12269.
- [20] Johnsson KM, Ptaszynska A, Schmitz B, et al. Urinary tract infections in patients with diabetes treated with dapagliflozin [J]. *J Diabetes Complications*, 2013, 27 (5): 473-478. DOI: 10. 1016/j. jdiacomp. 2013. 05. 004.
- [21] Johnsson KM, Ptaszynska A, Schmitz B, et al. Vulvovaginitis and balanitis in patients with diabetes treated with dapagliflozin [J]. *J Diabetes Complications*, 2013, 27 (5): 479-484. DOI: 10. 1016/j. jdiacomp. 2013. 04. 012.
- [22] Reilly TP, Graziano MJ, Janovitz EB, et al. Carcinogenicity risk assessment supports the chronic safety of dapagliflozin, an inhibitor of sodium-glucose co-transporter 2, in the treatment of type 2 diabetes mellitus [J]. *Diabetes Ther*, 2014, 5 (1): 73-96. DOI: 10. 1007/s13300-014-0053-3.
- [23] Lin HW, Tseng CH. A review on the relationship between SGLT2 inhibitors and cancer [J]. *Int J Endocrinol*, 2014, 2014: 719578. DOI: 10. 1155/2014/719578.
- [24] Ljunggren Ö, Bolinder J, Johansson L, et al. Dapagliflozin has no effect on markers of bone formation and resorption or bone mineral density in patients with inadequately controlled type 2 diabetes mellitus on metformin [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2012, 14 (11): 990-999. DOI: 10. 1111/j. 1463-1326. 2012. 01630. x.
- [25] Foote C, Perkovic V, Neal B. Effects of SGLT2 inhibitors on cardiovascular outcomes [J]. *Diab Vasc Dis Res*, 2012, 9 (2): 117-123. DOI: 10. 1177/1479164112441190.