

## · 综述 ·

## SGLT2 抑制剂肾脏外糖代谢调控机制的研究进展

张启伦<sup>1,2</sup> 叶山东<sup>1</sup>

<sup>1</sup>中国科学技术大学附属第一医院(安徽省立医院)内分泌科,糖尿病研究室,合肥 230001; <sup>2</sup>中国科学技术大学生命科学与医学部,合肥 230027

通信作者:叶山东, Email: ysd196406@163.com

**【摘要】** 钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂(SGLT2i)是一类新型的口服降血糖药物,其除了良好的降糖效果,还能降低血尿酸、尿蛋白排泄、血压和体重等,有效降低 2 型糖尿病患者的心、肾等并发症的发病风险。以往的观点认为,SGLT2i 的降糖作用主要通过抑制肾脏近端小管葡萄糖的重吸收,从而降低肾糖阈,促进尿糖排泄,降低血糖。最近几年人们发现,SGLT2 其实在多种组织广泛表达,如胰腺、肝脏等,SGLT2i 对能量代谢的调控作用还存在其他机制,对此的深入了解可为其治疗糖尿病的应用提供新的认识。

**【关键词】** 2 型糖尿病;钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂;糖代谢

**基金项目:**安徽省中央引导地方科技发展专项(2017070802D147);国家自然科学基金(81800713)

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20200715-07040

**Research progress of the extrarenal mechanism of SGLT2 inhibitors in the regulation of blood glucose** Zhang Qilun<sup>1,2</sup>, Ye Shandong<sup>1</sup>. <sup>1</sup>Laboratory of Diabetes, Department of Endocrinology, the First Affiliated Hospital of University of Science and Technology of China (Anhui Provincial Hospital), Hefei 230001, China; <sup>2</sup>Division of Life Sciences and Medicine, University of Science and Technology of China, Hefei 230027, China

Corresponding author: Ye Shandong, Email: ysd196406@163.com

**【Abstract】** Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors(SGLT2i) is a new class of oral hypoglycemic drugs. In addition to its excellent hypoglycemic effect, it can also reduce blood uric acid, urine protein excretion, blood pressure and weight, etc., and effectively reduce the risk of cardiovascular disease, kidney disease and other complications of patients with type 2 diabetes mellitus. The previous view is that SGLT2i reduces the renal glucose threshold by inhibiting the reabsorption of glucose in the proximal tubule of the kidney, thereby promoting urinary glucose excretion and reducing blood glucose. In recent years, it has been found that SGLT2 is actually widely expressed in various tissues, such as pancreas and liver. The regulation effect of SGLT2i on energy metabolism is far beyond its effect in inhibiting the reabsorption of glucose in the proximal tubule. Further learning of the hypoglycemic mechanism of SGLT2i besides the kidney can provide a new understanding for its application in the treatment of diabetes.

**【Keywords】** Type 2 diabetes mellitus; Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor; Glucose metabolism

**Fund program:** Project Supported by the Anhui Provincial Central Government Guides Local Science and Technology Development Special Project(2017070802D147); National Natural Science Foundation of China(81800713)

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20200715-07040

随着人们生活方式和饮食习惯的改变以及人口老年化,糖尿病成为日益严重的公共卫生问题,并且给社会带来了巨大的经济负担。糖尿病患者中,约 90% 为 2 型糖尿病(T2DM)患者。良好的血糖控制是防治糖尿病慢性并发症的基础。目前治疗糖尿病

的策略除胰岛素治疗外,主要包括双胍类、格列酮类、二肽基肽酶-4 抑制剂、磺脲类、 $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂、胰高血糖素样肽-1 类似物和格列奈类药物等,这些药物靶向肝、小肠、脂肪、骨骼肌和胰腺等组织,降糖原理主要是促进胰岛素分泌、促进葡萄糖代

谢、抑制糖异生、延缓糖的吸收等。而新发现的钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂 (SGLT2i) 降糖作用的靶点是位于肾小管上皮细胞管腔侧刷状缘的 SGLT2, SGLT2i 通过抑制肾小管对葡萄糖的重吸收, 增加糖的排泄, 从而起到降糖作用。除此之外, SGLT2i 还可能通过作用于胰岛细胞、肝脏细胞发挥调控血糖的作用。本文将从分子层面主要就 SGLT2i 类药物对糖代谢的肾外调控机制进行综述。

## 1 SGLT2i 的发现

早在 1835 年, 法国科学家首次从苹果树根皮中分离出了根皮苷 (phlorizin)。这是一种天然的 SGLT2i, 人们发现 phlorizin 可以降低空腹血糖和餐后血糖, 并且不会造成低血糖。后来因其在肠道中吸收不良, 并且容易被 phlorizin 乳糖酶水解, 因此, 未能被开发为治疗糖尿病的药物。Phlorizin 是  $\beta$ -D-葡萄糖苷, 由葡萄糖部分和糖苷配基组成, 其中两个芳香族碳环通过烷基间隔基连接。后期 SGLT2i 类药物的研发都是基于对 phlorizin 的糖苷进行修饰而来。

## 2 SGLT2 的表达与定位

人 *SGLT2* (*SLC5A2*) 基因长 7.7 kb, 位于 16 号染色体 p11.2, 包含 14 个外显子, 编码 672 个氨基酸, 主要表达于肾近曲小管 S1 段, 重吸收葡萄糖时具有 1:1 的钠-葡萄糖耦联比, 对葡萄糖的重吸收至关重要。1927 年, Hjarne 首次报道了人类中由于 *SGLT2* 基因突变所造成的遗传性肾性糖尿病 (FRG)。这种疾病一直被认为是良性疾病, 在 *SGLT2* 基因突变的个体中, 除了糖尿、多尿、多饮、多食, 并没有发现明显的肾功能受损等其他并发症。同样, 在 *SGLT2* 基因敲除小鼠中, 葡萄糖重吸收水平明显下降, 小鼠表现出糖尿、多尿和多饮的症状, 血浆葡萄糖浓度、肾小球滤过率、血压和体重等与正常小鼠相比均没有明显变化。这为 SGLT2i 作为降糖药的安全性提供了支持。Yu 等<sup>[1]</sup>通过对 *SGLT2* 突变体的研究发现, *SGLT2* 的第 11 ~ 14 个跨膜螺旋对于葡萄糖的结合和运转是必不可少的, 突变后的 *SGLT2* 蛋白失去了原有的点状膜定位, 而在糖尿病高血糖状态下, 肾脏中 *SGLT2* 的表达则更加弥散广泛, 失去了原有的近端小管的明确定位。由此可见, *SGLT2* 的正常表达可以直接决定肾脏对葡萄糖的重吸收水平。除了肾脏, 最近有研究表明, *SGLT2* 在胰岛细胞、肝细胞中同样有表达并发挥调控血糖的作用。其机制不同于在肾脏细胞, 不止依赖其在细胞膜的点状定位发挥作用, 同样表达在细胞内发挥调

控代谢的作用。

## 3 SGLT2i 肾外糖代谢调控机制

SGLT2i 通过其糖苷配基与葡萄糖竞争性结合 SGLT2, 抑制肾小球近曲小管重吸收葡萄糖, 促进尿葡萄糖排泄是其降低血糖的经典机制, 下面将重点介绍 SGLT2i 肾脏之外的血糖调控机制。

### 3.1 SGLT2i 作用于胰岛细胞

3.1.1 SGLT2i 作用于胰岛  $\alpha$  细胞 空腹状态下, 胰岛  $\alpha$  细胞通过感知低葡萄糖浓度, 从而分泌胰高血糖素来控制血糖水平, 对于生物体能量稳态至关重要。在 T2DM 患者中, 高血糖与高胰高血糖素相关。相较于血糖正常情况下的胰岛  $\alpha$  细胞, T2DM 患者的胰岛  $\alpha$  细胞中 *SGLT2* 基因表达显著降低, 转录因子 *HNF4A* 基因表达显著降低, 编码胰高血糖素的 *GCG* 基因表达显著升高, 其中转录因子 *HNF4A* 调控了 *SGLT2* 的表达<sup>[2]</sup>。在胰岛  $\alpha$  细胞中, 胰高血糖素与 SGLT1、SGLT2 共定位, 在敲低 SGLT2 或者用达格列净抑制 SGLT2 发挥作用后, 会通过激活  $K^+$ -ATP 通道刺激胰高血糖素分泌; 动物层面中, 达格列净同样促进了正常小鼠的胰高血糖素分泌和肝脏糖异生, 从而限制了禁食引起的低血糖<sup>[3]</sup>。

3.1.2 SGLT2i 作用于胰岛  $\beta$  细胞 T2DM 患者持续的高血糖症状会促进胰岛  $\beta$  细胞凋亡, 从而降低胰岛素的合成与分泌。有临床研究表明, SGLT2i 可以显著增强 T2DM 患者的胰岛  $\beta$  细胞功能, 改善胰岛素分泌<sup>[4]</sup>。同样在 T2DM 模型鼠中, SGLT2i 呈时间依赖性地显著增加胰岛  $\beta$  细胞数量<sup>[5]</sup>。而 SGLT2i 对胰岛  $\beta$  细胞的直接作用目前存在争议: 有研究认为 SGLT2i 可以通过激活叉头框转录因子 M1/Polo 样激酶 1/着丝粒蛋白 A (FOXO1/PLK1/CENP-A) 通路直接作用于胰岛  $\beta$  细胞, 从而加速胰岛  $\beta$  细胞的增殖, 增加胰岛素的分泌<sup>[6]</sup>; 也有研究认为, *SGLT2* 并不表达于胰岛  $\beta$  细胞, 并且 SGLT2i 不能促进体外培养胰岛  $\beta$  细胞增殖<sup>[2,7]</sup>。最近有研究表明, SGLT2i 可以增加胰岛  $\alpha$  细胞向胰岛  $\beta$  细胞转分化, 具体表现为用 SGLT2i 增加胰岛中胰岛素和胰高血糖素双阳性细胞, 并且观察到有胰岛  $\alpha$  细胞表达胰岛素; SGLT2i 同样可以促进胰腺导管来源的胰岛  $\beta$  细胞生成, 表现为用 SGLT2i 处理后观察到表达胰岛素的成熟胰腺导管细胞<sup>[8]</sup>。而促进胰岛  $\alpha$  细胞向胰岛  $\beta$  细胞的转分化以及 SGLT2i 的治疗可以减少胰岛  $\beta$  细胞的氧化应激和内质网应激, 从而对胰岛  $\beta$  细胞起到保护作用<sup>[9]</sup>。此外, SGLT2i 同时可

抑制胰岛  $\beta$  细胞向胰岛  $\alpha$  细胞的转分化,抑制胰岛  $\beta$  细胞凋亡、纤维化,增加胰岛  $\beta$  细胞胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 的表达,起到降糖效果<sup>[10]</sup>。

**3.1.3 SGLT2i 作用于胰岛  $\delta$  细胞** 胰岛中除了有分泌胰高血糖素的  $\alpha$  细胞和分泌胰岛素的  $\beta$  细胞,还有分泌生长抑素的胰岛  $\delta$  细胞。胰岛  $\delta$  细胞具有电兴奋性,生长抑素的分泌依赖于钙离子通道的激活,钙离子诱导细胞钙库释放钙离子 (CICR)。SGLT2 表达于胰岛  $\delta$  细胞,影响其葡萄糖摄取。SGLT2 介导的钠依赖性葡萄糖摄取的同时产生去极化电流,使钙离子内流,激活兰尼碱受体 (RyRs) 和 CICR,诱导生长抑素分泌<sup>[11]</sup>。而胰岛  $\delta$  细胞中的生长抑素可以抑制胰岛  $\alpha$  细胞分泌胰高血糖素。当 SGLT2i 作用于胰岛  $\delta$  细胞,可以减少生长抑素的分泌,同时促进胰高血糖素分泌。

### 3.2 SGLT2i 作用于肝脏

**3.2.1 SGLT2i 改变肝脏代谢相关转录本表达** 除了肾和胰腺,SGLT2 还表达于肝细胞中,SGLT2i 同样可以作用于肝脏发挥对葡萄糖代谢的调控作用。在大鼠肝脏转录组测序中,SGLT2i 可以显著抑制高脂喂养大鼠的肝糖和脂肪合成,降低血清中血糖和胰岛素水平,改善糖耐量和胰岛素抵抗。测序数据中差异表达基因的富集分析结果提示其具体机制是 SGLT2i 下调了金属离子结合途径相关基因表达,这些基因的下调对葡萄糖代谢、改善胰岛素抵抗起关键作用;上调了 RNA 聚合酶 II 启动子途径的转录负调控基因表达,这些基因的上调可改善葡萄糖耐量、增加胰岛素敏感性和减少脂肪形成<sup>[12]</sup>。已有研究表明,SGLT2 定位在细胞膜和细胞质,并不定位在细胞核<sup>[1,10]</sup>,因此 SGLT2i 不会直接作用于细胞核,可能通过间接方式影响转录调控,而其具体机制目前尚不清楚。

**3.2.2 SGLT2i 激活肝脏脂肪分解代谢通路** 在肝脏的转录组-代谢组多组学研究中发现,SGLT2i 可以增加肝细胞腺苷酸激活蛋白激酶 (AMPK) 和乙酰辅酶 A 羧化酶 (ACC) 磷酸化水平,激活 AMPK 信号通路,降低 S6 和 S6K 磷酸化水平,抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) 信号通路,从而可以独立于胰岛素和胰高血糖素相关信号通路,发挥对能量代谢的调控作用<sup>[8,13]</sup>。除此之外,SGLT2i 上调成纤维细胞生长因子-21 (FGF-21) 的表达,并在其帮助下增加脂肪酸氧化,促进糖异生<sup>[9]</sup>,可以减少低血糖的发生。

**3.2.3 SGLT2i 抑制肝脏线粒体功能** SGLT2i 除了上述靶点,也有研究报告 SGLT2i 可以显著影响线粒体复合物 1 的功能,抑制细胞呼吸,其作用和二甲双胍功能相似<sup>[14]</sup>。有研究报道 SGLT2 表达于肝脏细胞线粒体,SGLT2i 可以直接影响线粒体功能,减少丝裂霉素 (mitomycin) 诱导的细胞凋亡,代谢组学和靶向蛋白质组学 (iMPAQ) 数据表明,SGLT2i 显著下调了线粒体电子传递链中 ATP 合酶 F1 亚基  $\alpha$  的表达,显著上调了  $\beta$  氧化代谢产物 3-羟基丁酸脂的表达,核糖核苷二磷酸激酶的表达也被显著下调<sup>[15]</sup>。

因此,SGLT2i 通过减少肝脏糖代谢,增加肝脏脂肪氧化,不仅能防止低血糖的发生,对 T2DM 患者肝脏也起到保护作用。有临床研究表明,SGLT2i 显著降低二甲双胍治疗无效的 T2DM 患者脂肪肝和纤维化标志物的表达<sup>[16]</sup>。在 T2DM 模型鼠中,SGLT2i 同样抑制肝脏脂肪变性,同时也能抑制活性氧簇-NOD 样受体蛋白 3 (ROS-NLRP3) 轴,抑制肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素 (IL)-1、IL-18 等炎症因子的表达,改善高脂、高碳水化合物饮食诱导的非酒精性脂肪性肝病,起到对肝脏的保护作用<sup>[17]</sup>。

**3.3 SGLT2i 作用于其他组织** 除肾脏、胰腺和肝脏外,还有报道表明,SGLT2i 类药物可以增加肌肉细胞的胰岛素敏感性<sup>[18]</sup>,直接作用于心肌细胞并改善心肌细胞的线粒体功能<sup>[19]</sup>,作用于内皮细胞并改善内皮细胞氧化应激反应等<sup>[20]</sup>,从而加速能量消耗,起到降糖的效果。

## 4 SGLT2i 降糖的不良反应

SGLT2i 作为一种新型降糖药物,不良反应方面积累的数据结论并不一致。主要有两个:一是增加泌尿生殖道感染风险,二是增加酮症酸中毒的风险。SGLT2i 因为促进尿糖排出,持续的高糖环境可能会增加泌尿生殖道细菌、霉菌感染风险。临床用药时,联合 SGLT2i 类药物时往往会减少胰岛素的用量,而 SGLT2i 又可以提高胰高血糖素水平,因此增加了酮体的生成,使酮症或酸中毒风险增加。

综上所述,SGLT2 不仅在肾小管表达负责重吸收葡萄糖,而且在人体中广泛分布,尤其还表达于胰腺、肝脏细胞,扮演着维持血糖稳态的重要作用。而 SGLT2i 能通过多种途径对能量代谢产生影响:SGLT2i 在作用于肾小管上皮细胞促进尿糖排出的同时,还可以作用于胰腺,促进胰岛  $\alpha$  细胞分泌胰高血糖素,保护胰岛  $\beta$  细胞,促进胰岛  $\beta$  细胞增殖,

促进胰岛素分泌,抑制胰岛  $\delta$  细胞分泌生长抑素,间接促进胰岛  $\alpha$  细胞分泌胰高血糖素;作用于肝脏:加速肝脏脂肪分解,加速肝糖异生,定位于线粒体并保护肝脏细胞线粒体、减少细胞凋亡。除此之外, SGLT2i 还能增加胰岛素敏感性,加速葡萄糖消耗。SGLT2i 通过多种方式降糖,同时也可以加速胰高血糖素分泌,增加糖异生,在降糖的同时避免了低血糖的发生。与其他常用 2 型糖尿病治疗药物相比,大部分药物仅能减缓葡萄糖升高,增加胰岛素分泌,增加胰岛素敏感性等,促进降糖。而其中二甲双胍可以增加肝糖异生,增加组织对葡萄糖的利用,防止低血糖发生,尽管机制不同,但这一点与 SGLT2i 相似,但其降糖效果不如 SGLT2i,主要还是依赖于和胰岛素联用。SGLT2i 抑制肾小管重吸收,使其拥有其他降糖药物所不具备的独特机制与强大的降糖能力,同样可以作用于其他器官,具备了其他 2 型糖尿病治疗药物所不具备的糖代谢调控能力。目前 SGLT2i 调控血糖的肾外作用逐渐被关注,但确切机制尚待深入研究,以便更好地指导临床。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参 考 文 献

- [1] Yu L, Lv JC, Zhou XJ, et al. 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] Bonner C, Kerr-Conte J, Gmyr V, et al. Inhibition of the glucose transporter SGLT2 with dapagliflozin in pancreatic alpha cells triggers glucagon secretion [J]. *Nat Med*, 2015, 21 (5): 512-517. DOI: 10.1038/nm.3828.
- [3] Cabrera O, Berman DM, Kenyon NS, et al. The unique cytoarchitecture of human pancreatic islets has implications for islet cell function [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103 (7): 2334-2339. DOI: 10.1073/pnas.0510790103.
- [4] Al Jobori H, Daniele G, Adams J, et al. Empagliflozin treatment is associated with improved  $\beta$ -cell function in type 2 diabetes mellitus [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2018, 103 (4): 1402-1407. DOI: 10.1210/je.2017-01838.
- [5] Kanno A, Asahara SI, Kawamura M, et al. Early administration of dapagliflozin preserves pancreatic  $\beta$ -cell mass through a legacy effect in a mouse model of type 2 diabetes [J]. *J Diabetes Investig*, 2019, 10 (3): 577-590. DOI: 10.1111/jdi.12945.
- [6] Shirakawa J, Tajima K, Okuyama T, et al. Luseogliflozin increases beta cell proliferation through humoral factors that activate an insulin receptor and IGF-1 receptor-independent pathway [J]. *Diabetologia*, 2020, 63 (3): 577-587. DOI: 10.1007/s00125-019-05071-w.
- [7] Jin J, Jin L, Luo K, et al. Effect of empagliflozin on tacrolimus-induced pancreas islet dysfunction and renal injury [J]. *Am J Transplant*, 2017, 17 (10): 2601-2616. DOI: 10.1111/ajt.14316.
- [8] Wei R, Cui X, Feng J, et al. Dapagliflozin promotes beta cell regeneration by inducing pancreatic endocrine cell phenotype conversion in type 2 diabetic mice [J]. *Metabolism*, 2020, 111: 154324. DOI: 10.1016/j.metabol.2020.154324.
- [9] Daems C, Welsch S, Boughaleb H, et al. Early treatment with empagliflozin and GABA improves  $\beta$ -cell mass and glucose tolerance in streptozotocin-treated mice [J]. *J Diabetes Res*, 2019, 2019: 2813489. DOI: 10.1155/2019/2813489.
- [10] Kimura T, Obata A, Shimoda M, et al. Protective effects of the SGLT2 inhibitor luseogliflozin on pancreatic  $\beta$ -cells in db/db mice: the earlier and longer, the better [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2018, 20 (10): 2442-2457. DOI: 10.1111/dom.13400.
- [11] Vergari E, Knudsen JG, Ramracheya R, et al. Insulin inhibits glucagon release by SGLT2-induced stimulation of somatostatin secretion [J]. *Nat Commun*, 2019, 10 (1): 139. DOI: 10.1038/s41467-018-08193-8.
- [12] Lv Q, Le L, Xiang J, et al. Liver transcriptomic reveals novel pathways of empagliflozin associated with type 2 diabetic rats [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020, 11: 111. DOI: 10.3389/fendo.2020.00111.
- [13] Osataphan S, Macchi C, Singhal G, et al. SGLT2 inhibition reprograms systemic metabolism via FGF21-dependent and -independent mechanisms [J]. *JCI Insight*, 2019, 4 (5): e123130. DOI: 10.1172/jci.insight.123130.
- [14] Villani LA, Smith BK, Marcinko K, et al. The diabetes medication canagliflozin reduces cancer cell proliferation by inhibiting mitochondrial complex-I supported respiration [J]. *Mol Metab*, 2016, 5 (10): 1048-1056. DOI: 10.1016/j.molmet.2016.08.014.
- [15] Nakano D, Kawaguchi T, Iwamoto H, et al. Effects of canagliflozin on growth and metabolic reprogramming in hepatocellular carcinoma cells; multi-omics analysis of metabolomics and absolute quantification proteomics (iMPAQ) [J]. *PLoS One*, 2020, 15 (4): e0232283. DOI: 10.1371/journal.pone.0232283.
- [16] Gastaldelli A, Repetto E, Guja C, et al. Exenatide and dapagliflozin in combination improves markers of liver steatosis and fibrosis in patients with type 2 diabetes [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2020, 22 (3): 393-403. DOI: 10.1111/dom.13907.
- [17] ElMahdy MK, Helal MG, Ebrahim TM. Potential anti-inflammatory effect of dapagliflozin in HCHF diet-induced fatty liver degeneration through inhibition of TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , and IL-18 in rat liver [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 86: 106730. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.106730.
- [18] Goto Y, Otsuka Y, Ashida K, et al. Improvement of skeletal muscle insulin sensitivity by 1 week of SGLT2 inhibitor use [J]. *Endocr Connect*, 2020, 9 (7): 599-606. DOI: 10.1530/EC-20-0082.
- [19] Uthman L, Baartscheer A, Schumacher CA, et al. Direct cardiac actions of sodium glucose cotransporter 2 inhibitors target pathogenic mechanisms underlying heart failure in diabetic patients [J]. *Front Physiol*, 2018, 9: 1575. DOI: 10.3389/fphys.2018.01575.
- [20] Uthman L, Homayr A, Juni RP, et al. Empagliflozin and dapagliflozin reduce ROS generation and restore NO bioavailability in tumor necrosis factor  $\alpha$ -stimulated human coronary arterial endothelial cells [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2019, 53 (5): 865-886. DOI: 10.33594/000000178.

(收稿日期: 2020-07-15)

(本文编辑: 刘欣)