

· 综述 ·

SGLT2 抑制剂在 2 型糖尿病合并阿尔茨海默病中作用的研究进展

李春睿¹ 吴燕¹ 徐书杭² 刘超²

¹阳光融和医院内分泌科,潍坊 261061; ²南京中医药大学附属中西医结合医院内分泌科,南京 210028

通信作者:徐书杭,Email:shuhangxu@163.com

【摘要】 钠-葡萄糖协同转运蛋白(sodium-dependent glucose transporters, SGLT) 2 抑制剂不仅广泛应用于糖尿病的治疗,还在多项动物试验及临床试验中表现出预防动脉粥样硬化、改善认知障碍等作用,有望改善 2 型糖尿病合并阿尔茨海默病患者的预后。其机制包括抗炎、增加脑源性神经营养因子、抑制乙酰胆碱酯酶、减轻氧化应激和改善线粒体功能障碍、恢复分解代谢和合成代谢之间的平衡等。

【关键词】 糖尿病;动脉粥样硬化;认知障碍;阿尔茨海默病

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20220729-07064

Research progress of the effect of sodium glucose cotransporter 2 inhibitors in Alzheimer's disease

Li Chunrui¹, Wu Yan¹, Xu Shuhang², Liu Chao². ¹Department of Endocrinology, Sunshine Union Hospital, Weifang 261061, China; ²Department of Endocrinology, Affiliated Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210028, China

Corresponding author: Xu Shuhang, Email:shuhangxu@163.com

【Abstract】 Sodium dependent glucose transporters (SGLT) - 2 inhibitors are not only widely used in the treatment of diabetes, but also have shown the role of preventing atherosclerosis and improving cognitive impairment in many animal and clinical trials, which is expected to improve the prognosis of type 2 diabetes patients with Alzheimer's disease. Its mechanisms include anti inflammation, increasing brain-derived neurotrophic factor, inhibiting acetylcholinesterase, alleviating oxidative stress and improving mitochondrial dysfunction, restoring the balance between catabolism and anabolism, etc.

【Keywords】 Diabetes; Atherosclerosis; Cognitive impairment; Alzheimer's disease

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20220729-07064

2 型糖尿病易于并发神经系统损害,是阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)的危险因素,其患 AD 的相对风险比非糖尿病患者高 53%。AD 患者中也可见糖代谢异常,有时甚至被称为“3 型糖尿病”或“大脑糖尿病”^[1]。两者互为危险因素,相互作用,导致患者病情恶化。目前亟需一种具有多效应机制的药物打破两者的恶性循环,改善患者预后。近年来的众多研究显示,钠-葡萄糖协同转运蛋白(sodium-dependent glucose transporters, SGLT)2 抑制剂不仅能有效控制糖尿病患者的血糖,还能改善糖尿病合并 AD 患者的认知功能,本综述就其神经保护潜力、可能的作用机制、应用前景等展开综述。

1 AD 的发病机制

AD 的临床特点主要表现为进行性认知功能下降、功能受损,还可能伴抑郁、躁狂、体重减轻和睡眠障碍等。其发病机制尚不明确,目前主流观点认为, β -淀粉样蛋白(A β)积聚可能是发病的关键步骤,称为“淀粉样级联假说”。淀粉样前体蛋白(APP)是由多种类型的细胞产生的 1 型跨膜蛋白。在中枢神经系统,APP 可以通过两种不同的途径进行顺序切割。在淀粉样蛋白生成途径中,APP 被 β -分泌酶和 γ -分泌酶依次裂解,产生 39~43 个氨基酸组成的 A β 肽段。A β (通常可溶)的过度生产(或清除率降低)会导致其自组装成低聚物,最终形成高度规则的淀粉样原纤维,形成病理样本中可见的斑块。

可溶性 A β 和淀粉样斑块对细胞功能的影响被认为会诱发次级或下游事件,如蛋白 tau 的过度磷酸化导致神经元纤维缠结、炎症、氧化应激和兴奋性毒性。这些事件会进一步导致细胞死亡和神经递质(尤其是乙酰胆碱)的缺失,从而导致 AD 患者认知功能进行性下降。

2 SGLT2 受体可能是 AD 治疗的潜在靶点

SGLT1 和 SGLT2 共受体在维持葡萄糖稳态方面发挥重要作用,负责葡萄糖、半乳糖和钠离子在浓度梯度上的传输。此外,它们在中枢神经系统多个区域均有表达。SGLT1 受体存在于大脑皮层的锥体细胞、浦肯野小脑细胞、海马锥体细胞、颗粒细胞以及下丘脑腹内侧核的胶质细胞。而 SGLT2 在大脑中的表达低于 SGLT1,主要存在于血脑屏障的微血管中,也存在于杏仁核、下丘脑、中脑导水管周围灰质和孤束核中^[2]。上述区域已经被证实负责学习、食物摄入、能量和葡萄糖稳态的调控^[2]。一项对死后人类脑组织的免疫印迹研究显示,脑损伤后 SGLT1 和 SGLT2 的表达显著增加^[3]。在小鼠模型中的研究结果则显示,阻断 SGLT1 受体可能会改善脑损伤后的损伤面积、受损组织的体积、水肿和运动障碍的程度^[4]。这些研究均提示 SGLT 受体可能是 AD 治疗的潜在靶点。

3 SGLT2 抑制剂在 AD 中的作用

SGLT2 抑制剂对 SGLT1/SGLT2 共受体存在不完全选择性,它们同时也影响 SGLT1 受体,作用于多个领域^[5]。最新的 SGLT2 抑制剂索格列净与 SGLT1 受体亲和力最强,甚至被称为 SGLT1/SGLT2 双抑制剂。在被广泛应用的 SGLT2 抑制剂中,卡格列净与 SGLT1 受体亲和力最强,而恩格列净和艾格列净对 SGLT2 受体选择性最强,最不容易影响到 SGLT1 受体。因此,索格列净和卡格列净被认为最有希望改善 AD 患者的认知功能^[5]。

3.1 抗动脉粥样硬化作用 大脑动脉壁上存在富含胆固醇的斑块被定义为脑动脉粥样硬化(CA),与认知障碍甚至痴呆有关。其中的机制可能包括突触功能降低、髓鞘过度形成和轴突损伤^[6]。动脉复合内膜中层厚度是早期动脉粥样硬化的相关标志物,也是 2 型糖尿病患者认知能力下降的重要预测因子。已有研究发现,使用恩格列净进行为期 3 个月的治疗后,受试者动脉复合内膜中层厚度下降 7.9%。有趣的是,在连续使用恩格列净治疗 1 个月,这一效果才达到峰值^[7]。然而,尚无大型临床

研究支持 SGLT2 抑制剂应用于 CA 患者,未来还需前瞻性临床研究评估其治疗动脉粥样硬化的获益和风险。

3.2 改善 AD 患者认知功能 动物试验显示,恩格列净降低了小鼠大脑皮层和海马中可溶性和不溶性 A β 水平^[8],因此认为它可能与改善小鼠认知功能有关。近年来针对 SGLT2 抑制剂与患者认知功能之间关系的临床研究开始兴起。Low 等^[9]入组了 476 例 2 型糖尿病患者,通过前瞻性队列研究探究 SGLT2 抑制剂的使用与认知功能之间的关系,随访期 6.4 年。结果显示,SGLT2 抑制剂的使用与受试者神经心理状态评分数值增加呈正相关(系数 0.74;95% CI: 0.12 ~ 1.36; $P=0.019$),而且,这种相关性在应用 3 年以上 SGLT2 抑制剂的患者中仍然存在(系数为 0.54; 95% CI: 0.13 ~ 0.95; $P=0.010$)。因此,他们认为,应用 SGLT2 抑制剂增加了患者的神经心理状态评分,可能在改善认知功能障碍中起到一定的作用。另一项来自 2019 年的病例对照研究也取得了相似的结果。研究入组了 1995—2012 年就诊的 176 250 例 2 型糖尿病患者,按其用药类型(胰岛素、二甲双胍、磺脲类和格列奈类、噻唑烷二酮类、二肽基肽酶 4 抑制剂、胰高血糖素样肽 1 类似物、SGLT2 抑制剂和阿卡波糖)进行分组,采用条件 logistic 回归模型计算降糖药物使用与痴呆相关的优势比(OR),并校正潜在的混杂因素。由于许多患者使用了不止一种类型的降糖药物,他们还评估了联合治疗的附加效果。结果显示,二甲双胍、二肽基肽酶 4 抑制剂、胰高血糖素样肽 1 类似物和 SGLT2 抑制剂的使用与糖尿病患者痴呆风险的降低有关,其中后者 OR 值为 0.58 (95% CI: 0.42 ~ 0.81)^[10]。这些研究均显示出 SGLT2 抑制剂在改善 2 型糖尿病患者认知功能方面的潜力,值得进一步探究。

4 SGLT2 抑制剂在治疗 AD 中的可能机制

4.1 抑制乙酰胆碱酯酶 AD 的发病机制之一为患者大脑中的乙酰胆碱神经递质减少,因此,乙酰胆碱酯酶抑制剂(包括多奈哌齐、卡巴拉汀、加兰他敏)通常用于增加乙酰胆碱水平,从而改善患者的认知。模拟研究显示,SGLT2 抑制剂具有抑制乙酰胆碱酯酶的能力,卡格列净甚至被称为“SGLT2 和乙酰胆碱酯酶的双重抑制剂”。在莨菪碱诱发的大鼠认知障碍模型中,卡格列净和加兰他敏类似,降低了乙酰胆碱酯酶活性,增加了乙酰胆碱 M1 受体

水平,给予大鼠 Y 迷宫实验和水迷宫实验,结果提示认知能力显著提高^[11]。

4.2 增加脑源性神经营养因子(BDNF)水平 BDNF 参与神经元细胞的生长、存活和可塑性以及神经传递的调节,对学习和记忆过程非常重要。2 型糖尿病患者 BDNF 显著低于非糖尿病对照组,这与认知功能损伤相关。另外,BDNF 也与动脉粥样硬化相关,与炎症呈负相关。患有糖尿病相关动脉粥样硬化者 BDNF 表达更低,给予小鼠补充 BDNF 可显著减轻动脉粥样硬化病变^[12]。Lin 等发现恩格列净显著增加了 db/db 小鼠大脑 BDNF 水平,这种效应也伴随着认知功能的改善。他们认为这可能是因为恩格列净通过提高 BDNF 水平改善了小鼠的动脉粥样硬化,从而提高了认知功能。

4.3 抗炎作用 全身炎性状态下,循环中的促炎细胞因子增加,将星形胶质细胞和小胶质细胞的表型转变为促炎性细胞,损害脑微血管内皮,增加血脑屏障的通透性,损害神经血管单位,破坏神经递质,将其转化为生物活性代谢物,tau 过度磷酸化、 β -淀粉样寡聚以及补体激活而导致神经退行性变。动物实验表明,SGLT2 抑制剂可以通过减少促炎细胞因子[包括肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素(interleukin, IL)-1 β 、IL-6、单核细胞趋化蛋白-1、细胞间黏附分子]的表达发挥抗炎作用,减缓动脉粥样硬化的进展^[13]。在临床研究中,应用卡格列净 2 年后,受试者血清中 IL-6 下降了 26.6%^[14]。这提示它可能存在抗炎作用。

巨噬细胞在动脉粥样硬化、认知功能障碍与 AD 相关的病理损伤中是一个重要因素,在 AD 患者中可见其浸润增加,且在富含 A β 斑块的大脑区域最为丰富。巨噬细胞有两种免疫类型,即 M1 和 M2 巨噬细胞。M1 巨噬细胞分泌 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α ,维持慢性炎症状态,促进动脉粥样硬化形成。相反,M2 巨噬细胞分泌 IL-1 受体激动剂、IL-10 和胶原蛋白,具有抗炎和动脉粥样硬化保护作用。SGLT2 抑制剂已被证实可促进巨噬细胞向 M2 分化,从而减轻炎症和动脉粥样硬化^[15]。在中枢神经系统中,损伤的神经胶质细胞可极化为 M1 型巨噬细胞,分泌炎症因子,导致细胞内转录激活子 1 被激活,后者是一种促炎症转录因子,从而促进炎症过程,加速 AD 患者认知障碍的发生发展。而恩格列净被证明通过下调巨噬细胞酪氨酸激酶 2 (Janus kinase 2, JAK2)/转录激活子 1 途径来减轻炎症^[16]。

4.4 抗氧化应激和改善线粒体功能障碍 氧化应激促进 β 淀粉样物质或 tau 聚集、磷酸化和聚合,诱导神经毒性的产生,引起突触可塑性受损、神经炎症、神经递质失衡、神经元损伤以及突触缺失,从而导致认知障碍。SGLT2 抑制剂被证明通过维持正常的血糖水平及减少活性氧的产生来减弱氧化应激。在 2 型糖尿病患者中,恩格列净显著增强白细胞谷胱甘肽 s-还原酶和过氧化氢酶等抗氧化酶的表达,治疗 4 个月可同时减少促氧化应激的髓过氧化物酶水平^[17]。

“线粒体衰竭假说”是 AD 病理学的另一个重要机制。在大鼠模型中,服用达格列净可显著改善脑线粒体功能,包括减少活性氧生成、线粒体肿胀和线粒体膜去极化^[18],从而改善动脉粥样硬化和认知障碍。

4.5 恢复哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)循环 在合成代谢状态下可见 mTOR 的慢性上调(葡萄糖、氨基酸、生长因子水平增加),导致内皮细胞功能障碍,是动脉粥样硬化的关键。慢性 mTOR 激活会减少溶酶体对异常蛋白质的降解,导致 tau 和 A β 过度磷酸化和聚集。SGLT2 抑制剂会导致葡萄糖随尿液流失,同时激活糖原分解和糖异生,从而增加空腹内源性葡萄糖的产生,尤其是在夜间。这种效应有助于将合成代谢转变为分解代谢,恢复 mTOR 循环,减少与代谢性疾病相关的认知障碍^[19]。

4.6 改善大脑胰岛素敏感性 SGLT2 抑制剂还可以通过提高大脑胰岛素敏感性改善 AD 患者预后。80% 的 AD 患者存在胰岛素抵抗,且其外周胰岛素抵抗也发生在中枢神经系统,导致脑中的葡萄糖代谢率降低。胰岛素抵抗可激活糖原合成酶激酶 3 β ,参与 tau 磷酸化、A β 产生及其介导的神经元损伤。SGLT2 抑制剂降低了肝细胞中糖原合成酶激酶 3 β 的活性,显著改善 AD 的病理变化,包括 tau 磷酸化。这种效应与认知功能的改善,包括新物体辨别试验和莫里斯水迷宫试验中的记忆和学习过程有关^[20]。

5 总结及展望

SGLT 受体在中枢神经系统中广泛存在,这为研究 SGLT2 抑制剂的降糖外效果提供了更多思路。多项证据显示,SGLT2 抑制剂可能有抗动脉粥样硬化、改善认知功能等作用,有望改善 AD 患者预后。其机制包括抗炎、抗氧化应激、调控 mTOR 激活的生理节律等。鉴于糖尿病、AD 的高发病率、共同发

病基础,未来有必要对 SGLT2 抑制剂的上述作用进行深入的临床研究,更好地优化糖尿病合并 AD 的治疗方案,改善患者预后。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Nguyen TT, Ta QTH, Nguyen TKO, et al. Type 3 diabetes and its role implications in Alzheimer's disease[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(9):3165. DOI:10.3390/ijms21093165.
- [2] Nguyen T, Wen S, Gong M, et al. Dapagliflozin activates neurons in the central nervous system and regulates cardiovascular activity by inhibiting SGLT-2 in mice[J]. Diabetes Metab Syndr Obes, 2020, 13:2781-2799. DOI:10.2147/DMSO.S258593.
- [3] Oerter S, Förster C, Bohnert M. Validation of sodium/glucose co-transporter proteins in human brain as a potential marker for temporal narrowing of the trauma formation[J]. Int J Legal Med, 2019, 133(4):1107-1114. DOI:10.1007/s00414-018-1893-6.
- [4] Sebastiani A, Greve F, Gözl C, et al. RS1 (Rsc1A1) deficiency limits cerebral SGLT1 expression and delays brain damage after experimental traumatic brain injury[J]. J Neurochem, 2018, 147(2):190-203. DOI:10.1111/jnc.14551.
- [5] Pawlos A, Broncel M, Woźniak E, et al. Neuroprotective effect of SGLT2 inhibitors[J]. Molecules, 2021, 26(23):7213. DOI:10.3390/molecules26237213.
- [6] Wingo AP, Fan W, Duong DM, et al. Shared proteomic effects of cerebral atherosclerosis and Alzheimer's disease on the human brain[J]. Nat Neurosci, 2020, 23(6):696-700. DOI:10.1038/s41593-020-0635-5.
- [7] Irace C, Casciaro F, Scavelli FB, et al. Empagliflozin influences blood viscosity and wall shear stress in subjects with type 2 diabetes mellitus compared with incretin-based therapy[J]. Cardiovasc Diabetol, 2018, 17(1):52. DOI:10.1186/s12933-018-0695-y.
- [8] Hierro-Bujalance C, Infante-Garcia C, Del Marco A, et al. Empagliflozin reduces vascular damage and cognitive impairment in a mixed murine model of Alzheimer's disease and type 2 diabetes[J]. Alzheimers Res Ther, 2020, 12(1):40. DOI:10.1186/s13195-020-00607-4.
- [9] Low S, Goh KS, Ng TP, et al. Association between use of sodium-glucose co-transporter-2 (SGLT2) inhibitors and cognitive function in a longitudinal study of patients with type 2 diabetes[J]. J Alzheimers Dis, 2022, 87(2):635-642. DOI:10.3233/JAD-215678.
- [10] Wium-Andersen IK, Osler M, Jørgensen MB, et al. Antidiabetic medication and risk of dementia in patients with type 2 diabetes: a nested case-control study[J]. Eur J Endocrinol, 2019, 181(5):499-507. DOI:10.1530/EJE-19-0259.
- [11] Arafa NMS, Ali EHA, Hassan MK. Canagliflozin prevents scopolamine-induced memory impairment in rats: comparison with galantamine hydrobromide action[J]. Chem Biol Interact, 2017, 277:195-203. DOI:10.1016/j.cbi.2017.08.013.
- [12] Bi C, Fu Y, Li B. Brain-derived neurotrophic factor alleviates diabetes mellitus-accelerated atherosclerosis by promoting M2 polarization of macrophages through repressing the STAT3 pathway[J]. Cell Signal, 2020, 70:109569. DOI:10.1016/j.cellsig.2020.109569.
- [13] Liu Z, Ma X, Ilyas I, et al. Impact of sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors on atherosclerosis: from pharmacology to pre-clinical and clinical therapeutics[J]. Theranostics, 2021, 11(9):4502-4515. DOI:10.7150/thno.54498.
- [14] 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. DOI:10.1007/s00125-019-4859-4.
- [15] Lee SG, Lee SJ, Lee JJ, et al. Anti-inflammatory effect for atherosclerosis progression by sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT-2) inhibitor in a normoglycemic rabbit model[J]. Korean Circ J, 2020, 50(5):443-457. DOI:10.4070/kcj.2019.0296.
- [16] Lee N, Heo YJ, Choi SE, et al. Anti-inflammatory effects of empagliflozin and gemigliptin on LPS-Stimulated macrophage via the IKK/NF-κB, MKK7/JNK, and JAK2/STAT1 signalling pathways[J]. J Immunol Res, 2021, 2021:9944880. DOI:10.1155/2021/9944880.
- [17] Iannantuoni F, M de Maraño A, Diaz-morales N, et al. The SGLT2 inhibitor empagliflozin ameliorates the inflammatory profile in type 2 diabetic patients and promotes an antioxidant response in leukocytes[J]. J Clin Med, 2019, 8(11):1814. DOI:10.3390/jcm8111814.
- [18] Sa-Nguanmoo P, Tanajak P, Kerdphoo S, et al. SGLT2-inhibitor and DPP-4 inhibitor improve brain function via attenuating mitochondrial dysfunction, insulin resistance, inflammation, and apoptosis in HFD-induced obese rats[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2017, 333:43-50. DOI:10.1016/j.taap.2017.08.005.
- [19] Stanciu GD, Rusu RN, Bild V, et al. Systemic actions of SGLT2 inhibition on chronic mTOR activation as a shared pathogenic mechanism between Alzheimer's disease and diabetes[J]. Biomedicines, 2021, 9(5):576. DOI:10.3390/biomedicines9050576.
- [20] Hierro-Bujalance C, Infante-Garcia C, Del Marco A, et al. Empagliflozin reduces vascular damage and cognitive impairment in a mixed murine model of Alzheimer's disease and type 2 diabetes[J]. Alzheimers Res Ther, 2020, 12(1):40. DOI:10.1186/s13195-020-00607-4.

(收稿日期:2022-07-29)