

SGLT2抑制剂在肾脏保护方面的研究进展

姜玉娇, 梅 峰

青海大学研究生院, 青海 西宁

收稿日期: 2022年4月12日; 录用日期: 2022年5月7日; 发布日期: 2022年5月16日

摘 要

钠-葡萄糖协同转运蛋白2 (sodium-glucose cotransporter-2, SGLT2)抑制剂是一种新型降糖药物, 在降糖的同时可改善2型糖尿病患者心血管及肾脏结局。近期研究发现, 其在治疗非糖尿病导致的慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)同样具有肾脏保护作用, 这为CKD的治疗提供了新方向和新思路。现对于SGLT2抑制剂治疗CKD的作用机制以及安全性仍在探索中, 本文就SGLT2抑制剂在肾脏获益方面的研究进展及其可能的机制进行简要综述, 旨在为CKD患者的治疗提供临床参考。

关键词

SGLT2抑制剂, 肾脏保护, 慢性肾脏病

Research Progress on the Protective Effect of SGLT2 Inhibitor on Kidney

Yujiao Jiang, Feng Mei

Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Apr. 12th, 2022; accepted: May 7th, 2022; published: May 16th, 2022

Abstract

Sodium-glucose cotransporter-2 (sodium-glucose cotransporter-2, SGLT2) inhibitor is a novel hypoglycemic drug that can improve cardiovascular and renal outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. Recent studies have found that it also has renal protective effect in the treatment of chronic kidney disease (CKD) not caused by diabetes, which provides a new direction and new ideas for the treatment of CKD. Currently, the mechanism and safety of SGLT2 inhibitors in the treatment of CKD are still being explored. In this review, the research progress of SGLT2 inhibitors in kidney benefit and their possible mechanisms are briefly reviewed, aiming to provide clinical reference for the treatment of patients with CKD.

Keywords

SGLT2 Inhibitor, Renal Protective Effect, Chronic Kidney Disease

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 (sodium-glucose cotransporter-2, SGLT2) 抑制剂, 是近年新研发的降糖药物。根据研究进一步发现, SGLT2 抑制剂除具有治疗糖尿病的作用之外, 对于治疗肾脏及心血管疾病、改善心肾功能、减缓慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)的发生发展均有较多获益[1], 而且对于非糖尿病患者心肾预后疗效显著[2]。这一发现为治疗 CKD、改善预后, 延缓终末期肾脏病(end-stage renal disease, ESRD)的进展提供了新方向和新思路。现对于 SGLT2 抑制剂治疗 CKD 的作用机制以及安全性仍在探索中, 近年来不少学者对此展开了诸多研究, 本文就 SGLT2 抑制剂在肾脏获益方面的研究进展进行简要综述。

2. SGLT2 抑制剂

钠-葡萄糖协同转运蛋白(sodium-glucose cotransporter, SGLT)是分布于物质转运细胞表面的运载蛋白家族, 与肾脏中葡萄糖的重吸收过程密切相关[3]。根据现有研究, 在此运载蛋白家族中 SGLT1 和 SGLT2 占主导。其中, SGLT1 广泛分布于小肠、心脏、气管和肾脏。而 SGLT2 大部分分布在肾脏, 具体位于近曲小管起始段, 在肾小管对于物质重吸收过程中起重要作用, 参与重吸收原尿中 90% 葡萄糖, 剩余 10% 由 SGLT1 介导。相比之下, 在肾脏葡萄糖重吸收过程中 SGLT2 为优势转运蛋白[4]。

SGLT2 抑制剂作为糖尿病防治指南推荐的一线用药, 选择性阻断钠-葡萄糖转运蛋白, 特异性高, 主要分布在肾脏, 相对于其他脏器的影响较小, 故不良反应少; 而且对于顽固性高血糖患者同样适用, 应用范围广; 此外, 对于心血管及肾脏可长期获益, 疗效确切。近年来, SGLT2 抑制剂的相关研究广受国内外关注。

3. SGLT-2 抑制剂的肾脏保护作用

3.1. 降低血糖

2 型糖尿病(type 2 diabetes, T2DM)患者内分泌代谢紊乱, 胰岛素相对或绝对缺乏, 葡萄糖吸收障碍, 肾小球滤过葡萄糖增多, 肾小球和肾小管长期在高糖环境下, 导致其炎症反应增加、细胞因子表达上调、多细胞通路激活、蛋白激酶活化、过氧化离子生成增多等病理学改变。能量代谢传导通路受阻, 微循环障碍, 细胞缺血、缺氧出现损伤或凋亡, 从而导致糖尿病肾病(diabetic kidney disease, DKD)的发生和进展[5]。一项前瞻性研究[6]通过观察糖尿病患者糖化血红蛋白与糖尿病并发症之间的关系, 得出结论: 当糖化血红蛋白降低 1% 时, 发生糖尿病并发症的风险率则降低 37%。即血糖控制的稳定对于延缓糖尿病并发症的发生及改善预后具有积极意义。相关研究表明[7], 目前应用于临床的 SGLT2 抑制剂可显著减低 T2DM 患者的血红蛋白, 长期应用血糖达标率高, 并且对于有原发肾脏疾病的 T2DM 患者仍具有明显的降糖作用。

3.2. 降低血压

高血压是 CKD 发生的独立危险因素, 血压达标及控制平稳可有效减缓肾脏疾病的发生及进展, 改善肾脏疾病预后, 减少 ESRD 的发生风险。研究[8]显示, SGLT2 抑制剂可能通过控制血糖、减少胰岛素分泌、改善胰岛素抵抗和降低钠容量, 影响交感神经活性, 通过排钠利尿作用降低血压, 进而减轻心脏容量负荷、压力负荷以及肾灌注, 从而改善心肾功能。DECLARE-TIMI58 研究[9]是一项多中心、随机双盲、安慰剂对照研究, 纳入了 17,160 例具有多种心血管危险因素或已确诊心血管疾病的 T2DM 患者, 受试者被随机分到达格列净组、卡格列净组、安慰剂组。该研究证实, T2DM 患者在接受达格列净或卡格列净治疗后, 可降低患者脉压差, 下调动脉硬化指数, 改善内皮功能, 这有利于降低 T2DM 患者的血压, 对于患者远期生存质量的改善及预期寿命的延长均有积极意义[9]。

3.3. 恢复管-球反馈

T2DM 患者内分泌代谢紊乱, 葡萄糖利用障碍, 肾糖阈升高, 由于反馈作用, SGLT2 代偿性表达上调, 肾小管对钠-葡萄糖重吸收增加, 原尿经肾小管重吸收, 到达出球小动脉的钠浓度升高, 高钠环境可增加强效的血管收缩剂腺苷的生成和释放, 入球小动脉收缩, 肾小球囊内压升高, 肾单位受损, 加快肾脏疾病的进展, 使肾功能持续恶化[10]。应用 SGLT2 抑制剂, 钠离子排泄增加, 重吸收减少, 到达出球小动脉的钠浓度下降, 位于出球小动脉处的致密斑为离子浓度感受器, 低钠环境阻断肾素-血管紧张素-醛固酮系统, 恢复被抑制的管-球反馈, 入球小动脉舒张, 压力负荷减轻, 肾脏灌注减少, 高滤过状态改善, 进而发挥肾脏保护作用[11]。

3.4. 减少尿蛋白

患有 CKD 时, 患者肾单位受损, 残存肾小球代偿性肥大, 肾小球内高压, 长此以往, 肾脏细胞损伤, 肾小球电荷屏障及分子屏障被破坏, 进而出现尿蛋白、肾小球硬化、肾小管坏死等病理生理改变。蛋白尿是 CKD 进展和病死率增加的显著独特的决定因素[12]。减少尿蛋白对于延缓 CKD 的发展及改善 CKD 的预后具有重要意义。基于 DAPA-CKD 国际、多中心、随机、双盲 III 期临床试验结果[13], 达格列净组治疗非糖尿病 CKD 到达肾脏特异性终点事件、进展至 ESRD 的风险分别降低了 76% 和 70%。而且达格列净可减缓 CKD 患者肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)的下降, 降低 26.3% 患者的 24 小时蛋白尿定量。其机制可能为 SGLT-2 抑制剂通过渗透性利尿, 恢复管-球反馈, 降低肾小球内高灌注和高压, 进而降低蛋白滤过, 减少蛋白尿, 从而对肾脏产生保护作用。

3.5. 降低血尿酸

尿酸是嘌呤代谢的产物, 大部分通过特异性转运蛋白经肾脏代谢。SGLT2 抑制剂正是作用于葡萄糖转运蛋白 9 (GLUT9) 发挥降尿酸作用, GLUT9 位于肾脏近曲小管, 参与肾脏对于尿酸的重吸收过程[14]。SGLT2 抑制剂选择性阻断钠-葡萄糖协同转运蛋白 2, 钠离子及尿糖排泄增加, 在管腔侧, 葡萄糖可与 GLUT9 结合, 尿酸盐与 GLUT9 结合被抑制, 尿酸盐重吸收减少, 尿液中尿酸排泄增加, 进而降低血尿酸[15]。SGLT2 抑制剂降低尿酸的机制目前尚未完全阐明, 仍需进一步探究。有相关研究表明[16], SGLT2 抑制剂降血尿酸的疗效与血糖控制水平、糖尿病病程、肾小球残存率密切相关, 而与药物剂量无明显相关性。SGLT2 抑制剂在 T2DM 患者中疗效明确, 而在 T1DM 以及非糖尿病人群中是否同样具有降血尿酸作用, 则需要更多的循证医学证据。

3.6. 减脂降重

肥胖与多种疾病密切相关, 同样也是 CKD 发生的危险因素之一。相关动物实验表明[17], 肥胖可导

致细胞器功能障碍和内分泌代谢紊乱, 导致慢性肾脏病的发生和发展。由于 SGLT2 抑制剂的降糖作用, 糖尿病患者需要更低剂量的胰岛素, 然而, 为确保大脑、心肌等器官获得足够能量, 机体会通过增加糖异生和脂肪分解, 以防止低血糖发生和维持机体正常的能量供应。由于 SGLT2 抑制剂渗透性利尿, 将葡萄糖氧化供能转向脂质, 增加了脂质分解、脂肪酸氧化, 这也是其减脂降重的重要机制之一[18]。但脂肪分解增加, 产生酮体相应增多, 此时要警惕糖尿病酮症的发生[19]。

3.7. 增加 EPO 分泌

促红细胞生成素(EPO)主要由肾皮质、肾脏小管细胞、小管周围毛细血管内皮细胞合成及分泌, 当患有 CKD 时, 肾功能损伤, 分泌 EPO 减少, 导致肾性贫血[20]。应用 SGLT2 抑制剂通过渗透性利尿, 从而减轻肾小球灌注及对实质细胞的损伤, 增加 EPO 的分泌, 改善贫血状态[21]。

3.8. 其他途径

除上述作用外, 有研究表明[22], SGLT2 抑制剂还可通过减轻免疫炎症和氧化应激反应、改善细胞自噬、纠正缺氧、改善肾脏能量代谢及血流动力学等机制, 发挥肾脏保护作用。

4. 展望

新型降糖药物 SGLT2 抑制剂在糖尿病领域发挥了独特的作用, 并且可以有效延缓 DKD 的发生和发展。目前对于 SGLT2 抑制剂肾脏保护作用的确切机制尚未完全阐明, 还需要进一步深入研究。SGLT2 抑制剂有望在肾脏领域, 特别是在 CKD 的防治上发挥重要作用。我们在关注 SGLT2 抑制剂适应症的同时, 更要注意不良反应的发生。更多的大型临床研究将会为我们提供更有力的循证医学证据, 指导临床治疗。

参考文献

- [1] Wheeler, D.C., Stefánsson, B.V., Jongs, N., Chertow, G.M., Greene, T., Hou, F.F., *et al.* (2021) Effects of Dapagliflozin on Major Adverse Kidney and Cardiovascular Events in Patients with Diabetic and Non-Diabetic Chronic Kidney Disease: A Prespecified Analysis from the DAPA-CKD Trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, **9**, 22-31. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30369-7](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30369-7)
- [2] Heerspink, H.J., Desai, M., Jardine, M., Balis, D., Meininger, G. and Perkovic, V. (2017) Canagliflozin Slows Progression of Renal Function Decline Independently of Glycemic Effects. *Journal of the American Society of Nephrology*, **28**, 368-375. <https://doi.org/10.1681/ASN.2016030278>
- [3] 李航. 肾脏在血糖调节中的作用[J]. 中国糖尿病杂志, 2016, 24(2): 184-186.
- [4] Ni, L., Yuan, C., Chen, G., Zhang, C. and Wu, X. (2020) SGLT2i: Beyond the Glucose-Lowering Effect. *Cardiovascular Diabetology*, **19**, Article No. 98. <https://doi.org/10.1186/s12933-020-01071-y>
- [5] Kawanami, D., Matoba, K., Takeda, Y., Nagai, Y., Akamine, T., Yokota, T., *et al.* (2017) SGLT2 Inhibitors as a Therapeutic Option for Diabetic Nephropathy. *International Journal of Molecular Sciences*, **18**, Article No. 1083. <https://doi.org/10.3390/ijms18051083>
- [6] Neal, B., Perkovic, V., Mahaffey, K.W., de Zeeuw, D., Fulcher, G., Erond, N., *et al.* (2017) Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *The New England Journal of Medicine*, **377**, 644-657. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611925>
- [7] Terami, N., Ogawa, D., Tachibana, H., Hatanaka, T., Wada, J., Nakatsuka, A., *et al.* (2014) Long-Term Treatment with the Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitor, Dapagliflozin, Ameliorates Glucose Homeostasis and Diabetic Nephropathy in db/db Mice. *PLoS ONE*, **9**, Article ID: e100777. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0100777>
- [8] Sanidas, E.A., Papadopoulos, D.P., Hatziagelaki, E., Grassos, C., Velliou, M. and Barbetseas, J. (2020) Sodium Glucose Cotransporter 2 (SGLT2) Inhibitors across the Spectrum of Hypertension. *American Journal of Hypertension*, **33**, 207-213. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpz157>
- [9] Scheen, A.J. (2019) Effect of SGLT2 Inhibitors on the Sympathetic Nervous System and Blood Pressure. *Current Cardiology Reports*, **21**, Article No. 70. <https://doi.org/10.1007/s11886-019-1165-1>

- [10] Vallon, V. and Thomson, S.C. (2017) Targeting Renal Glucose Reabsorption to Treat Hyperglycaemia: The Pleiotropic Effects of SGLT2 Inhibition. *Diabetologia*, **60**, 215-225. <https://doi.org/10.1007/s00125-016-4157-3>
- [11] Castañeda, A.M., Dutra-Rufato, A., Juarez, M.J., Grosembacher, L., Gonzalez-Torres, H. and Musso, C.G. (2021) Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors (SGLT2i): Renal Implications. *International Urology and Nephrology*, **53**, 291-299. <https://doi.org/10.1007/s11255-020-02585-w>
- [12] Zhang, L., Zhao, M.H., Zuo, L., Wang, Y., Yu, F., Zhang, H., *et al.* (2020) China Kidney Disease Network (CK-NET) 2016 Annual Data Report. *Kidney International Supplements*, **10**, e97-e185. <https://doi.org/10.1016/j.kisu.2020.09.001>
- [13] Wheeler, D.C., Stefansson, B.V., Batiushin, M., Bilchenko, O., Cherney, D.Z.I., Chertow, G.M., *et al.* (2020) The Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Chronic Kidney Disease (DAPA-CKD) Trial: Baseline Characteristics. *Nephrology, Dialysis, Transplantation*, **35**, 1700-1711. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa234>
- [14] Becker, M.A., Schumacher, H.R., Espinoza, L.R., Wells, A.F., MacDonald, P., Lloyd, E., *et al.* (2010) The Urate-Lowering Efficacy and Safety of Febuxostat in the Treatment of the Hyperuricemia of Gout: The CONFIRMS Trial. *Arthritis Research & Therapy*, **12**, Article No. R63. <https://doi.org/10.1186/ar2978>
- [15] McGill, J.B. (2014) The SGLT2 Inhibitor Empagliflozin for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus: A Bench to Bedside Review. *Diabetes Therapy*, **5**, 43-63. <https://doi.org/10.1007/s13300-014-0063-1>
- [16] Ahmadi, H. and Azar, S. (2017) Effects of Sodium Glucose Cotransporter-2 Inhibitors on Serum Uric Acid in Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Technology & Therapeutics*, **19**, 507-512. <https://doi.org/10.1089/dia.2017.0070>
- [17] Andres-Hernando, A., Lanaspá, M.A., Kuwabara, M., Orlicky, D.J., Cicerchi, C., Bales, E., *et al.* (2019) Obesity Causes Renal Mitochondrial Dysfunction and Energy Imbalance and Accelerates Chronic Kidney Disease in Mice. *American Journal of Physiology Renal Physiology*, **317**, F941-F948. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00203.2019>
- [18] Tsimihodimos, V., Filippatos, T.D. and Elisaf, M.S. (2018) SGLT2 Inhibitors and the Kidney: Effects and Mechanisms. *Diabetes & Metabolic Syndrome*, **12**, 1117-1123. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2018.06.003>
- [19] Consoli, A., Formoso, G., Baldassarre, M.P.A. and Febo, F. (2018) A Comparative Safety Review between GLP-1 Receptor Agonists and SGLT2 Inhibitors for Diabetes Treatment. *Expert Opinion on Drug Safety*, **17**, 293-302. <https://doi.org/10.1080/14740338.2018.1428305>
- [20] Babitt, J.L. and Lin, H.Y. (2012) Mechanisms of Anemia in CKD. *Journal of the American Society of Nephrology*, **23**, 1631-1634. <https://doi.org/10.1681/ASN.2011111078>
- [21] Tsai, S.F. and Tarng, D.C. (2019) Anemia in Patients of Diabetic Kidney Disease. *Journal of the Chinese Medical Association*, **82**, 752-755. <https://doi.org/10.1097/JCMA.000000000000175>
- [22] Tentolouris, A., Vlachakis, P., Tzeravini, E., Eleftheriadou, I. and Tentolouris, N. (2019) SGLT2 Inhibitors: A Review of Their Antidiabetic and Cardioprotective Effects. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, **16**, Article No. 2965. <https://doi.org/10.3390/ijerph16162965>