

SGLT-2 选择性抑制剂的代谢调节作用与不良反应

张恕芳¹, 尹影¹, 李晓黎¹, 李蕊², 吴坤荣², 关紫菀², 李妍^{3*} [1.山东第一医科大学(山东省医学科学院)药学院, 山东 泰安 271000; 2.山东大学药学院, 济南 250012; 3.山东第一医科大学第一附属医院(山东省千佛山医院)药学部, 济南 250014]

摘要: 钠-葡萄糖协同转运蛋白 2(sodium-glucose co-transporter-2, SGLT-2)抑制剂是一种非胰岛素依赖型的降糖药物, 其作用的靶点是肾脏, 可以通过抑制肾脏对葡萄糖的重吸收, 使过量的葡萄糖从尿液中排出, 从而发挥降低血糖的疗效。此类药物对改善血糖和血脂水平, 保护胰岛细胞均有确切疗效, 且不增加体重, 主要的不良反应为生殖器感染、尿路感染和酮症酸中毒。本文通过检索中国知网、万方数据库、维普数据库和 PubMed 数据库, 综述了 SGLT-2 选择性抑制剂的开发过程、作用机制以及治疗糖尿病的疗效与不良反应, 为临床合理用药提供参考。

关键词: 糖尿病; 钠-葡萄糖协同转运蛋白-2 抑制剂; 代谢调节; 不良反应

中图分类号: R965.1 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2020)12-1522-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.12.022

引用本文: 张恕芳, 尹影, 李晓黎, 等. SGLT-2 选择性抑制剂的代谢调节作用与不良反应[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(12): 1522-1526.

Metabolic Regulation and Adverse Reactions of SGLT-2 Selective Inhibitors

ZHANG Shufang¹, YIN Ying¹, LI Xiaoli¹, LI Rui², WU Kunrong², Guan Ziwan², LI Yan^{3*} (1.School of Pharmaceutical Sciences, Shandong First Medical University & Shandong Academy of Medical Sciences, Tai'an 271000, China; 2.School of Pharmaceutical Sciences, Shandong University, Jinan 250012, China; 3.Department of Pharmacy, Shandong Provincial Qianfoshan Hospital, the First Hospital Affiliated with Shandong First Medical University, Jinan 250014, China)

ABSTRACT: Sodium-glucose co-transporter-2 (SGLT-2) inhibitor is a kind of non insulin-dependent oral antidiabetic medicine. Its target is the kidney. SGLT-2 inhibitors restrain renal reabsorption of glucose so that excessive glucose can be excreted from the urine and the blood sugar is reduced. SGLT-2 inhibitors have definite efficacy on improving blood glucose and lipid level and protecting islet cells without weight gain. The main adverse reactions of SGLT-2 inhibitors are genitourinary tract infection, and ketoacidosis. By searching the medical databases including CNKI, Wanfang, Weipu and PubMed, the development, mechanisms, efficacy and adverse reactions of SGLT-2 selective inhibitors in diabetes mellitus are reviewed, so as to provide reference for clinical rational application of the medications.

KEYWORDS: diabetes; sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors; metabolic regulation; adverse reactions

近年来, 糖尿病治疗药物的开发和临床应用研究的发展非常迅速。其中, 钠-葡萄糖协同转运蛋白 2(sodium-glucose co-transporter 2, SGLT-2)抑制剂是一种新型降糖药物, 作用机制独特, 靶点为肾脏, 可抑制肾脏对葡萄糖的重吸收, 使过量的葡萄糖从尿液中排出, 从而起到降低血糖的效果。本文就 SGLT-2 选择性抑制剂类药物的研发、作用机制、对代谢的调节作用以及临床应用中的常见不良反应进行综述。

1 SGLT 的生理作用及 SGLT-2 抑制剂的研发

正常情况下, 每天约有 160~180 g 的葡萄糖被肾脏过滤和重吸收, 葡萄糖的再吸收过程是由钠-葡萄糖协同转运蛋白(sodium-glucose co-transporters,

SGLTs)介导的^[1]。SGLTs 中负责葡萄糖转运的有 2 种亚型: SGLT-1 和 SGLT-2。SGLT-1 是具有低能量高亲和力的葡萄糖转运体, 主要负责位于近曲小管的 S₃ 段葡萄糖和半乳糖的重吸收, 缺乏 SGLT-1 的个体, 由于葡萄糖和半乳糖吸收不良, 会出现严重的胃肠道症状; SGLT-2 具有较高的能量, 亲和力相对较低, 主要负责位于肾近曲小管的 S₁ 和 S₂ 段>80%的葡萄糖重吸收, 缺乏 SGLT-2 的个体, 虽没有表现出严重的症状, 但尿液中葡萄糖含量高于正常水平^[1-2]。SGLT-2 抑制剂特异性作用于肾脏的 SGLT-2, 减少肾脏对葡萄糖的重吸收, 促进葡萄糖排泄, 从而达到降糖的效果。

人们最早从苹果树皮中分离出一种化学物质

基金项目: 国家重点研发项目精准专项医疗集成应用示范体系建设项目(2017YFC0910004); 济南市科技局项目(201602171)

作者简介: 张恕芳, 女, 硕士 Tel: 15650098351 E-mail: 15650098351@163.com *通信作者: 李妍, 女, 博士, 副主任药师 Tel: (0531)89268352 E-mail: li_xyan@126.com

叫做根皮苷(phlorizin),发现其对 SGLT-1 和 SGLT-2 都有抑制作用,可抑制肾脏对葡萄糖的重吸收。由于胃肠道对根皮苷的吸收较差,并且对 SGLT-1 的抑制作用较强,使用期间可引起严重的胃肠道反应,而 SGLT-2 主要分布于肾脏,如只抑制 SGLT-2 而不抑制 SGLT-1,将在保留降糖作用的同时大大降低胃肠道不良反应^[3]。对 SGLT-2 选择性抑制剂的研究数据显示,其比非选择性 SGLT 抑制剂更能降低低血糖发生的风险,临床应用较为安全^[4-5];同时,此类药物在降糖的同时不增加糖尿病患者体质量,具有明确的心血管系统保护作用^[6-7],并且对治疗胰岛素耐受患者也表现出显著疗效。

迄今为止,已成功研发的 SGLT-2 抑制剂的药物包括卡格列净(Canagliflozin)、依格列净(Ipragliflozin)、达格列净(Dapagliflozin)、恩格列净(Empagliflozin)、鲁格列净(Luseogliflozin)以及托格列净(Tofogliflozin),部分品种已上市^[8]。

2 SGLT-2 抑制剂的代谢调节作用以及不良反应

2.1 SGLT-2 抑制剂的代谢调节作用

SGLT-2 选择性抑制剂对于代谢的作用体现在以下 4 个方面:降低患者的血糖水平;调节血脂;降低机体热量,减轻体质量;对胰岛细胞的保护作用^[9]。

2.1.1 降低血糖 降低糖化血红蛋白(glycated hemoglobin, HbA_{1c})是糖尿病治疗过程中的重要指标之一,HbA_{1c} 每降低 1%,微血管并发症、心肌梗死、中风和全因死亡率的风险分别降低 37%,14%,12%和 14%^[10]。SGLT-2 抑制剂单独使用时,对 1 型糖尿病(type 1 diabetes mellitus, T1DM)患者和 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者的血糖均可有效控制,降低 HbA_{1c} 水平,提高葡萄糖耐量;当与低剂量胰岛素联合使用时,其降糖效果与单独使用高剂量胰岛素相当^[11-13]。

在一项临床试验中,T2DM 患者服用安慰剂或达格列净(5 mg·d⁻¹ 和 10 mg·d⁻¹),持续治疗 24 周,达格列净组的 HbA_{1c} 较基线值下降(5 mg: -0.41%; 10 mg: -0.45%)^[14]。另有试验证明,曾接受过胰岛素治疗的 T2DM 患者,经卡格列净治疗 16 周后,其 HbA_{1c} 水平较安慰剂有显著降低[(-0.97±0.08)% vs (0.13±0.08)% , P<0.001],且与胰岛素治疗方案无关^[15]。另一项临床研究显示,托格列净(20 mg·d⁻¹)在治疗 4 周和 12 周后,与基

线相比 HbA_{1c} 水平显著降低 [(8.3±0.2)% vs (7.7±0.1)% , P<0.01; (8.3±0.2)% vs (7.3±0.1)% , P<0.01],在第 12 周,78%的患者使用托格列净后 HbA_{1c} 达标(<7%)^[16]。

不同 SGLT-2 抑制剂之间的疗效也是有差异的。Blonde 等^[10]比较了卡格列净(300 mg·d⁻¹)和达格列净(10 mg·d⁻¹)应用于 T2DM 患者时 HbA_{1c} 降低的实际效果。经过 6 个月的治疗,卡格列净组 HbA_{1c}<8.0%和<7.0%的患者百分数都显著高于达格列净 100 mg 组(70.8% vs 59.1% , P=0.000 1; 36.7% vs 25.1% , P<0.000 1),可见卡格列净比达格列净更能有效降低 HbA_{1c}。

2.1.2 改善血脂 研究证实,SGLT-2 抑制剂可有效调节血脂,能够使总胆固醇和甘油三酯降低^[7-18]。Cha 等^[19]比较了服用二甲双胍或磺脲类药物的 T2DM 患者加服达格列净 24 周后血脂的变化,结果显示,患者的 HDL-C 较基线升高 5.1 mg·dL⁻¹,但 LDL-C 的改变无统计学意义;载脂蛋白 A 显著升高,而载脂蛋白 B 变化不显著。在另一项临床试验中,80 例 T2DM 患者在服用磺脲类、二甲双胍或 α 葡萄糖苷酶抑制剂的基础上,加服达格列净(5 mg·d⁻¹)或西格列汀(50 mg·d⁻¹)联合治疗,12 周后,达格列净组小而密 LDL-C(sd LDL-C)的浓度较基线显著降低 [(54.4±24.6)mg·dL⁻¹ vs (43.6±24.4)mg·dL⁻¹ , P<0.01],大而轻 LDL-C(lb LDL-C)的浓度显著升高 [(63.8±27.6)mg·dL⁻¹ vs (75.1±34.1)mg·dL⁻¹ , P<0.05],HDL-C 的浓度也显著升高 [(48.4±11.1)mg·dL⁻¹ vs (53.5±13.0)mg·dL⁻¹ , P<0.001]^[20]。恩格列净也有类似的调脂效果,虽使用 12 周后,恩格列净未体现出对 LDL-C 水平的降低作用,但可使 HDL-C 显著升高 [(55.9±13.8)mg·dL⁻¹ vs (57.7±14.6)mg·dL⁻¹ , P=0.033 8],同时 TG 显著降低 [(144.8±60.8)mg·dL⁻¹ vs (126.8±43.1)mg·dL⁻¹ , P=0.010 4];脂蛋白残粒胆固醇(RLP-C)水平下降 [(8.06±4.84)mg·dL⁻¹ vs (5.49±3.39)mg·dL⁻¹ , P=0.001 3]。研究者分析,SGLT-2 抑制剂的调脂作用可能与改善糖尿病患者的胰岛素敏感性密切相关^[21]。

可见,SGLT-2 抑制剂均可直接或间接改善血脂,部分试验指出,血脂指标的变化与血糖控制水平相关。总之,对于血脂的有效调节,SGLT-2 选择性抑制剂可降低患者的动脉粥样硬化发病的风险,证实了此类药物对心血管系统有确切的保

护作用。

2.1.3 减轻体质量 SGLT-2 抑制剂在降糖的同时不增加体质量,反而可使体质量下降,其原因一方面与初期服药时产生渗透性利尿作用有关,另一方面是与长期服药代谢向脂肪分解转移,能够降低脂肪含量有关^[22]。临床试验重复验证了这一结果^[23-24],T2DM 患者使用达格列净(5 mg·d⁻¹)或非 SGLT-2 抑制剂药物(磺脲类、二甲双胍、胰岛素、DPP-4 抑制剂、GLP-1 受体激动剂),连续 6 个月,与基线相比,达格列净可显著改善血糖水平,同时在不影响骨骼肌质量的情况下明显降低体质量[(76.7±7.4)kg vs (73.3±7.5)kg, $P<0.01$]和总脂肪量[(24.9±6.0)kg vs (21.8±6.6)kg, $P<0.01$]。Cefalu 等^[25]发现,使用 SGLT-2 抑制剂,患者体质量的变化与 HbA_{1c} 水平有关,体质量每降低 1%,HbA_{1c} 降低 0.045%。T2DM 患者服用卡格列净(100 mg·d⁻¹和 300 mg·d⁻¹)和安慰剂,治疗 26 周后,结果显示,卡格列净组和安慰剂组的患者分别有 82%,85%和 55%体质量较基线值下降。另一项随机双盲试验中^[26],对血糖未充分控制的 T2DM 患者进行治疗,结果显示,卡格列净单药治疗(100 mg·d⁻¹和 300 mg·d⁻¹)和联合二甲双胍、胰岛素、吡格列酮和二甲双胍治疗,均能有效减轻体质量,并改善 T2DM 患者血糖控制不佳的情况。

Matsuba 等^[27]对服用 DPP-4 抑制剂的 T2DM 患者,加服 12 周托格列净(20 mg·d⁻¹),患者体质量减轻了(2.87±1.48)kg($P<0.001$),体质量指数下降(1.1±0.57)kg·m⁻²($P<0.001$),而且,此试验结果指出,T2DM 患者对胰岛素的敏感性和外周葡萄糖摄取的改善与身体脂肪量的减少密切相关。

2.1.4 胰岛细胞保护 在糖尿病前期阶段,因患者的空腹血糖水平升高,导致 β 细胞功能衰退,有数据表明,当患者被诊断为糖尿病时, β 细胞功能仅为健康人的 50%,并且以每年 4%的速度呈进行性减退^[28]。因此,在糖尿病的治疗过程中,对胰岛细胞的保护尤为重要。

Cheng 等^[29]选取了 10 周龄的雄性 C57BL/6J 小鼠,连续 5 d 腹腔注射链脲佐菌素(50 mg·kg⁻¹)建立小鼠 T1DM 模型,再以恩格列净(3 mg·kg⁻¹或 10 mg·kg⁻¹)溶于羟乙基纤维素中灌胃,发现动物的糖耐量明显提高,并且胰岛素 mRNA 表达增加, β 细胞及细胞增殖标志物 Ki-67 的表达也增加,结果表明恩格列净对 β 细胞具有保护作用,并能

保护其免受高糖毒性的损伤。

另有研究发现,高糖毒性对 T2DM 患者 β 细胞损伤发挥着重要的作用,研究者观察了 T2DM 患者服用恩格列净(25 mg·d⁻¹)之后血糖和 β 细胞功能的变化,发现患者服药 48 h 后空腹血糖浓度降低的同时,机体对胰岛素的敏感性显著增加, β 细胞功能增强,C 肽分泌得到改善^[30-31]。

2.2 SGLT-2 选择性抑制剂的不良反应

SGLT-2 选择性抑制剂的常见不良反应主要有泌尿/生殖系统感染、酮症酸中毒、急性肾损伤及容量相关事件(如低血压、脱水和血容量减少),其中前两者最为常见。SGLT-2 抑制剂可使过量的葡萄糖通过尿液排出体外,使膀胱中葡萄糖的浓度升高,为细菌提供了滋生条件,容易引起泌尿生殖系统感染,甚至可能并发尿源性脓毒症和肾盂肾炎;另外,此类药物可使胰岛素和胰高血糖素比例失调,从而促使了脂质的分解,酮体的产生超过了身体的缓冲能力,导致代谢性酸中毒^[32-34]。

2.2.1 酮症酸中毒 美国食品和药品管理局(FDA)于 2015 年发布警告,SGLT-2 抑制剂可能与糖尿病酮症酸中毒风险增加有关,多个临床研究验证了这一不良反应。研究发现,服用 SGLT-2 抑制剂的 T1DM 和 T2DM 患者,前者发生酮症酸中毒的几率更高(60% vs 30%)^[35-36]。一系列临床研究均发现^[36-38],与安慰剂组相比,T1DM 患者服用卡格列净或索格列净后,酮症酸中毒发生率明显升高,尤以服用索格列净最为明显(28.2% vs 15.2%, $P<0.001$)。另有数据证实,SGLT-2 抑制剂比 DPP-4 抑制剂致酮症酸中毒的风险高 2 倍^[39]。SGLT-2 抑制剂所致酮症酸中毒与糖尿病酮症酸中毒的最大区别在于前者的血糖并不高,这一点有助于临床鉴别。如及时发现、及早处理酮症酸中毒相关的不良症状在可控制的范围内,很少发展为严重的不良反应。

2.2.2 泌尿/生殖系统感染 SGLT-2 抑制剂所导致的泌尿/生殖系统感染,主要是泌尿/生殖道周围皮肤的局部感染,其发生率女性高于男性,多为轻中度^[40-41]。有研究表明^[37-42],与安慰剂组比较,T2DM 患者服用达格列净生殖器感染的比例更高(0.9% vs 0.1%, $P<0.001$)。气候也是此不良反应发生的影响因素,有研究证实,服用卡格列净(100 mg·d⁻¹和 300 mg·d⁻¹)的 T2DM 患者,在炎热气候中生殖系统感染的发生率比安慰剂组分别增

高 5.3%和 5.7%，而在其他气候中此不良反应的发生率较安慰剂组增高 8.2%和 9.7%；泌尿道感染的发生率在不同气候中药物组和安慰剂组无明显差异。当服用同一剂量的卡格列净时，处于炎热气候的患者生殖系统感染的发生率较其他气候减少 1/2(100 mg: 6.4% vs 12.3%; 300 mg: 6.8% vs 13.8%)，而泌尿道感染的发生率则较高(100 mg: 9.5% vs 4.6%; 300 mg: 7.1% vs 3.3%)^[43]。

2.2.3 肾脏损伤 SGLT-2 抑制剂可致肾脏微循环改变且影响氧合过程，但其致肾损伤的发生几率较低^[39-44]。文献证实，肾功能正常或轻度受损的 T2DM 患者服用达格列净(2.5, 5 和 10 mg)，并不引起肾脏不良事件的发生率增加，用药过程中未见急性肾小管坏死的发生，也没有严重的不良事件导致停药^[42-46]。

3 总结和展望

SGLT-2 抑制剂通过抑制肾脏对葡萄糖的重吸收、增加尿糖的排泄而降低患者的血糖浓度；尿糖排泄增加，可转化为渗透性利尿，从而使热量减少，因此在降低血糖的同时使患者体质量减轻。其对代谢的影响可调节血糖、血脂水平，对 β 细胞功能和心血管系统均具有保护作用。SGLT-2 抑制剂主要的不良反应为泌尿/生殖系统感染和酮症酸中毒，其他系统的不良反应发生率较低，临床应用较安全。总之，SGLT-2 选择性抑制剂类药物在临床上有较好的应用前景。

REFERENCES

- [1] NEUMILLER J J. Empagliflozin: a new sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitor for the treatment of type 2 diabetes [J]. *Drugs Context*, 2014(3): 212262.
- [2] DEROSA G, MAFFIOLI P. Ertugliflozin: a sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT-2) inhibitor for glycaemic control in type 2 diabetes [J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2018(14): 1637-1640.
- [3] MENDE C W. Diabetes and kidney disease: The role of sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT-2) and SGLT-2 inhibitors in modifying disease outcomes [J]. *Curr Med Res Opin*, 2017, 33(3): 541-551.
- [4] LEITER L A, YOON K H, ARIAS P, et al. Canagliflozin provides durable glycaemic improvements and body weight reduction over 104 weeks versus glimepiride in patients with type 2 diabetes on metformin: A randomized, double-blind, phase 3 study [J]. *Diabetes Care*, 2015, 38(3): 355-364.
- [5] SOLINI A. Role of SGLT2 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes mellitus [J]. *Acta Diabetol*, 2016, 53(6): 863-870.
- [6] SKELLEY J W, CARTER B S, ROBERTS M Z. Clinical potential of canagliflozin in cardiovascular risk reduction in

- patients with type 2 diabetes [J]. *Vasc Heal Risk Manag*, 2018(14): 419-428.
- [7] TAMEZ H E, TAMEZ A L, GARZA L A, et al. Dapagliflozin as an adjunct therapy to insulin in the treatment of patients with type 1 diabetes mellitus [J]. *J Diabetes Metab Disord*, 2015, 14(1): 1-3.
- [8] XIE S F, ZHANG F Y, ZOU S, et al. Comparative clinical pharmacokinetics of launched sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors [J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学)*, 2016, 33(4): 517-520.
- [9] ROSENTHAL N, MEININGER G, WAYS K, et al. Canagliflozin: a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor for the treatment of type 2 diabetes mellitus [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2015, 1358(1): 28-43.
- [10] BLONDE L, PATEL C, BOOKHART B, et al. A real-world analysis of glycaemic control among patients with type 2 diabetes treated with canagliflozin versus dapagliflozin [J]. *Curr Med Res Opin*, 2018, 34(6): 1143-1152.
- [11] HENRY R R, STRANGE P, ZHOU R, et al. Effects of dapagliflozin on 24-hour glycaemic control in patients with type 2 diabetes: A randomized controlled trial [J]. *Diabetes Technol Ther*, 2018, 20(11): 715-724.
- [12] LUIPPOLD G, KLEIN T, MARK M, et al. Empagliflozin, a novel potent and selective SGLT-2 inhibitor, improves glycaemic control alone and in combination with insulin in streptozotocin-induced diabetic rats, a model of type 1 diabetes mellitus [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2012, 14(7): 601-607.
- [13] THOMAS L, GREMLER R, ECKHARDT M, et al. Long-term treatment with empagliflozin, a novel, potent and selective SGLT-2 inhibitor, improves glycaemic control and features of metabolic syndrome in diabetic rats [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2012, 14(1): 94-96.
- [14] KAKU K, KIYOSUE A, INOUE S, et al. Efficacy and safety of dapagliflozin monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes inadequately controlled by diet and exercise [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2014, 16(11): 1102-1110.
- [15] INAGAKI N, HARASHIMA S I, MARUYAMA N, et al. Efficacy and safety of canagliflozin in combination with insulin: A double-blind, randomized, placebo-controlled study in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2016, 15(1): 1-12.
- [16] KAMEI S, IWAMOTO M, KAMEYAMA M, et al. Effect of tofogliflozin on body composition and glycaemic control in Japanese subjects with type 2 diabetes mellitus [J]. *J Diabetes Res*, 2018, 2018: 6470137.
- [17] NASIRI-ANSARI N, DIMITRIADIS G K, AGROGIANNIS G, et al. Canagliflozin attenuates the progression of atherosclerosis and inflammation process in APOE knockout mice [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2018, 17(1): 1-12.
- [18] BAYS H E, SARTIPY P, XU J, et al. Dapagliflozin in patients with type II diabetes mellitus, with and without elevated triglyceride and reduced high-density lipoprotein cholesterol levels [J]. *J Clin Lipidol*, 2017, 11(2): 450-458.
- [19] CHA S A, PARK Y M, YUN J S, et al. A comparison of effects of DPP-4 inhibitor and SGLT2 inhibitor on lipid profile in patients with type 2 diabetes [J]. *Lipids Heal Dis*, 2017, 16(1): 1-8.

- [20] HAYASHI T, FUKUI T, NAKANISHI N, et al. Correction to: Dapagliflozin decreases small dense low-density lipoprotein-cholesterol and increases high-density lipoprotein 2-cholesterol in patients with type 2 diabetes: Comparison with sitagliptin [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2017, 16(1): 1.
- [21] HATTORI S. Empagliflozin decreases remnant-like particle cholesterol in type 2 diabetes patients with insulin resistance [J]. *J Diabetes Investig*, 2018, 9(4): 870-874.
- [22] 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). DOI:10.1172/jci.insight.123130.
- [23] SUGIYAMA S, JINNOUCHI H, KURINAMI N, et al. Dapagliflozin reduces fat mass without affecting muscle mass in type 2 diabetes [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2018, 25(6): 467-476.
- [24] LEE P C, GANGULY S, GOH S Y. Weight loss associated with sodium-glucose cotransporter-2 inhibition: A review of evidence and underlying mechanisms [J]. *Obes Rev*, 2018, 19(12): 1630-1641.
- [25] CEFALU W T, STENLÖF K, LEITER L A, et al. Effects of canagliflozin on body weight and relationship to HbA_{1c} and blood pressure changes in patients with type 2 diabetes [J]. *Diabetologia*, 2015, 58(6): 1183-1187.
- [26] PARVEEN R, AGARWAL N B, KAUSHAL N, et al. Efficacy and safety of canagliflozin in type 2 diabetes mellitus: Systematic review of randomized controlled trials [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2016, 17(1): 105-115.
- [27] MATSUBA R, MATSUBA I, SHIMOKAWA M, et al. Tofogliflozin decreases body fat mass and improves peripheral insulin resistance [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2018, 20(5): 1311-1315.
- [28] HOLMAN R R. Assessing the potential for alpha-glucosidase inhibitors in prediabetic states [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 1998, 40 Suppl: S21-S25.
- [29] CHENG S T W, CHEN L H, LI S Y T, et al. The effects of empagliflozin, an SGLT2 inhibitor, on pancreatic β -cell mass and glucose homeostasis in type 1 diabetes [J]. *PLoS One*, 2016, 11(1): e0147391. DOI:10.1371/journal.pone.0147391.
- [30] MEROVCI A, MARI A, SOLIS C, et al. Dapagliflozin lowers plasma glucose concentration and improves β -cell function [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100(5): 1927-1932.
- [31] AL JOBORI H, DANIELE G, ADAMS J, et al. Empagliflozin treatment is associated with improved β -cell function in type 2 diabetes mellitus [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2018, 103(4): 1402-1407.
- [32] KOEPESELL H. The Na⁺-D-glucose cotransporters SGLT1 and SGLT2 are targets for the treatment of diabetes and cancer [J]. *Pharmacol Ther*, 2017, 170: 148-165.
- [33] SLOAN G, KAKOUDAKI T, RANJAN N. Prolonged diabetic ketoacidosis associated with canagliflozin [J]. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*, 2018. DOI:10.1530/edm-17-0177.
- [34] FIORETTO P, GIACCARI A, SESTI G. Efficacy and safety of dapagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor, in diabetes mellitus [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2015, 14(1): 1-13.
- [35] UEDA P, SVANSTRÖM H, MELBYE M, et al. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and risk of serious adverse events: Nationwide register based cohort study [J]. *BMJ Clin Res Ed*, 2018(363): k4365.
- [36] UMPIERREZ G E. SGLT2 inhibitors and diabetic ketoacidosis: A growing concern [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2017, 13(8): 441.
- [37] WIVIOTT S D, RAZ I, BONACA M P, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(4): 347-357.
- [38] GARG S K, HENRY R R, BANKS P, et al. Effects of sotagliflozin added to insulin in patients with type 1 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(24): 2337-2348.
- [39] FRALICK M, SCHNEEWEISS S, PATORNO E. Risk of diabetic ketoacidosis after initiation of an SGLT2 inhibitor [J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(23): 2300-2302.
- [40] ZENG Y F, YAO L Y, ZHONG A J, et al. SGLT2 inhibitor canagliflozin: A new drug for the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学)*, 2014, 31(9): 1154-1160.
- [41] BAILEY C J, MORALES VILLEGAS E C, 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.
- [42] ARAKAKI R F. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and genital and urinary tract infections in type 2 diabetes [J]. *Postgrad Med*, 2016, 128(4): 409-417.
- [43] JOHN M, CERDAS S, VIOLANTE R, et al. Efficacy and safety of canagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus living in hot climates [J]. *Int J Clin Pract*, 2016, 70(9): 775-785.
- [44] PERLMAN A, HEYMAN SN, STOKAR J, et al. Clinical spectrum and mechanism of acute kidney injury in patients with diabetes mellitus on SGLT-2 inhibitors [J]. *Isr Med Assoc J*, 2018, 20(8): 513-516.
- [45] KOHAN D E, FIORETTO P, JOHNSON K, et al. The effect of dapagliflozin on renal function in patients with type 2 diabetes [J]. *J Nephrol*, 2016, 29(3): 391-400.
- [46] 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.

收稿日期: 2019-06-10
(本文责编: 曹粤锋)