



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2023.03.022

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2023.03.022

· 继续教育园地 ·

钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂在改善胰岛素抵抗和胰岛 β 细胞功能方面的研究进展

张越 王丽宏

[摘要] 钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂(SGLT-2i)是近年来研制的新型降糖药物,现已广泛用于 2 型糖尿病(T2DM)的治疗。近年多项研究结果显示 SGLT-2i 不仅可有效降低血糖,改善血压和血脂,对心血管系统和肾脏起到一定保护作用,还可改善 T2DM 患者的胰岛素抵抗(IR)和胰岛 β 细胞功能。本文将对其改善 IR 和胰岛 β 细胞功能的可能机制进行阐述。

[关键词] 钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂; 胰岛 β 细胞功能; 胰岛素抵抗

[中图分类号] R587.2

[文献标识码] A

随着人类生活方式的改变和人口老龄化加速,糖尿病已成为影响全球健康与经济的主要疾病之一。预计截至 2045 年,全球成年人(20~79 岁)糖尿病患病人数将超过 7 亿^[1],2 型糖尿病(T2DM)约占总人数 90%,其中超过 2/3 T2DM 患者合并超重或肥胖。在 T2DM 发病初期,患者的胰岛 β 细胞可通过代偿作用产生过量胰岛素,形成明显胰岛素抵抗(IR),但随着病程不断进展,胰岛 β 细胞功能逐渐衰退继而不断凋亡,使疾病走向不可逆阶段。钠-葡萄糖共转运蛋白 2(SGLT-2)分布在肾脏近曲小管 S1 段,负责肾脏滤过液中约 90% 的葡萄糖重吸收,SGLT-2 抑制剂(SGLT-2i)作为近年来的新型降糖药物,通过抑制 SGLT-2 对葡萄糖的重吸收,有效降低血糖^[2-3]。其降糖机制不依赖胰岛素分泌,不易诱发低血糖。SGLT-2i 在显著降低血糖的同时,也可降低血压、改善血脂、保护心血管和肾脏^[4]。除此以外,多项研究发现 SGLT-2i 可通过多方面机制改善 IR 和胰岛 β 细胞功能,本文将针对其改善 IR 和胰岛 β 细胞功能的可能机制进行阐述。

一、SGLT-2i 改善 IR 的机制

1. 调节机体能量的平衡与代谢:人体的能量摄入与能量消耗之间是一种动态平衡。当能量摄入多于能量消耗即能量正平衡时,可导致脂肪堆积而引起肥胖。人体长期的异位脂肪堆积或肥胖通过增加组织细胞线粒体内超氧化物的形成、增强氧化应激反应、干扰抗氧化相关代谢酶等途径,降低人体组织对胰岛素的敏感性,导致 IR^[5-6]。目前市面上生产的 SGLT-2i 均有较强的减重效果^[7-8]。一项纳入 2 401 例 T2DM 患者的临床研究发现,达格列净(10 mg/d)与其他药物联合治疗 6 个月后,受试者的平均体重下降 4.6 kg,IR 的相关指标得到改善^[9]。Daniele 等^[10]发现与安慰剂组对比,经 14 d 达格列净(10 mg/d)治疗的 T2DM 患者体内葡萄糖氧化率下降 16%,脂质氧化率提

高 14%,胰岛素刺激的全身葡萄糖处理量增加 36%,胰岛素敏感性明显提高。因此我们可发现,SGLT-2i 通过加强葡萄糖经肾脏排出导致能量负平衡,同时能量代谢由葡萄糖氧化转向为脂质氧化,加速脂肪的氧化分解,从而减轻体重、改善 IR。然而,Latva-Rasku 等^[11]发现,经过 8 周达格列净(10 mg/d)治疗的受试者与对照组相比,MRI 检查结果虽然显示肝脏内脂肪含量明显减少,但通过 CT 观察到全身组织(如骨骼肌、肝脏、心肌等部位)的 IR 并未得到改善。

2. 改善机体异常的炎症反应:肥胖导致的 IR 与长期低水平慢性炎症密切相关。研究表明,肥胖诱导的炎症主要由代谢组织中的巨噬细胞和 T 淋巴细胞等免疫细胞介导,其中组织巨噬细胞具有表型异质性^[12-14],根据其极化状态可分为促炎性 M1 型巨噬细胞和抗炎性 M2 型巨噬细胞。两者之间的转换是一个高度动态的过程,在肥胖者体内巨噬细胞易极化为 M1 型,导致如肿瘤坏死因子(TNF)- α 和 IL-6 等多种促炎性细胞因子的产生,诱导 IR。而 M2 型巨噬细胞可产生抗炎的细胞因子,具有改善炎症及 IR 的潜力。Xu 等^[13]予高脂喂养模型小鼠恩格列净治疗 16 周,结果发现与空白对照组相比,治疗组小鼠体内 TNF- α 水平减低、M1 型巨噬细胞数量减少、M2 型巨噬细胞数量增加、c-Jun 氨基末端激酶(JNK)和细胞外调节蛋白激酶(ERK)的磷酸化水平减弱、内质网氧化应激反应减弱,同时小鼠骨骼肌内与脂肪酸 β 氧化过程相关的 mRNA 表达上调,葡萄糖摄取率增高。以上结果均提示恩格列净可通过抑制 T 淋巴细胞募集,减少 M1 型巨噬细胞活化,以此减轻炎症反应介导的 IR。Díaz-Rodríguez 等^[15]发现应用达格列净治疗患者的心外膜脂肪组织和皮下脂肪组织 IL-6、CXCL8、CCL2 等炎症趋化因子的分泌水平有所下降,而以上组织对葡萄糖的摄取率增高,也表明人体内炎症反应的减弱可改善 IR。

3. 促进白色脂肪组织棕色化:棕色脂肪组织(BAT)是一种富含线粒体和解偶联蛋白(UCPs)的代谢活性组织,通过利用脂肪酸产生热量来维持体温。棕色脂肪含量减少将使能量消耗减少,从而使脂肪合成增加^[16]。在 UCPs 中,UCP1 是 BAT 中主

要表达的亚型,受过氧化物酶体增殖活化受体 γ 共激活因子 1α (pgc-1 α)和过氧化物酶体增殖物活化受体 γ (PPAR- γ)等的调控。当机体受到特定刺激时,白色脂肪组织(WAT)中会出现棕色样脂肪细胞(又称米色脂肪细胞),米色脂肪细胞内UCP1表达增多,与刺激的棕色脂肪细胞相似^[17]。棕色脂肪组织在一定程度上可改善IR,预防T2DM发生。在Xu等^[13-14]的两项研究中,通过分别给予高脂饮食喂养的模型小鼠恩格列净16周^[13]和8周^[14],均发现其腹股沟、附睾、肩胛骨间等部位的白色脂肪中pgc-1 α 和UCP1水平增加,棕色脂肪相关mRNA的表达水平增加,表明SGLT-2i存在使白色脂肪棕色化的机制。同时使用SGLT-2i的模型小鼠体内脂联素水平增加,脂联素在SGLT-2通路中发挥作用,也可在一定程度上促进米色脂肪细胞形成。当然,白色脂肪棕色化的具体机制还需更多研究探索及验证。

二、SGLT-2i改善胰岛 β 细胞功能的机制

1. 解除高糖毒性:短期的高血糖状态可刺激胰岛 β 细胞分泌胰岛素,且 β 细胞在葡萄糖氧化过程中产生的氧自由基也能够被过氧化氢酶和超氧化物歧化酶充分代谢,但长期高血糖状态会使 β 细胞内产生过量氧自由基,进而损伤 β 细胞线粒体,影响 β 细胞的合成分泌功能并促进其凋亡,这种作用常被称作“高糖毒性”^[18]。在Merovci等^[19]纳入14例男性T2DM患者的研究中,受试者使用达格列净(10 mg/d)和二甲双胍联合治疗3周后,空腹血糖水平明显降低,血浆游离脂肪酸(FFAs)水平无明显改变,但胰岛素释放水平却显著增加,提示解除高糖毒性对胰岛 β 细胞功能有恢复作用。在另一项纳入26例T2DM患者的临床研究中,Forst等^[20]通过予二甲双胍单药治疗血糖控制不佳的受试者达格列净(10 mg/d)治疗1个月后,其空腹血糖水平明显下降,进一步通过高糖钳夹试验测定血浆C肽、胰岛素和胰岛素原,其水平较用药前均明显升高,提示受试者胰岛 β 细胞的分泌功能有所改善。虽予SGLT2i治疗的T2DM患者内源性葡萄糖(EGP)水平相对基线升高,但未对SGLT-2i降低血糖的作用造成明显影响,EGP水平升高的机制仍需进一步研究。

2. 促进胰岛 β 细胞去分化后再分化:胰岛 β 细胞去分化和再分化涉及多种调控途径^[21]。胰腺十二指肠同源盒1(PDX-1)、肌腱膜纤维肉瘤癌基因同源物A(MafA)、葡萄糖转运蛋白2(Glut2)及神经分化因子1(NEUROD1)等转录因子负责调控 β 细胞基因的正常表达,保证 β 细胞的正常分化与功能;而神经分化因子3(NEUROG3)和胰高糖素等转录因子负责调控胰岛祖细胞和其他成熟胰岛细胞的基因表达,可使 β 细胞去分化,失去正常的合成与分泌功能,处于“睡眠”状态。Sun等^[22]发现T2DM患者的胰岛中,激素表达呈阴性的内分泌细胞水平较正常人增加3倍,其原因可推测为胰岛细胞去分化后,失去原有合成与分泌激素的功能。去分化可能与持续的高营养状态、氧化应激、炎症细胞浸润及组织纤维化等相关。Kimura等^[23]通过予高脂喂养的糖尿病模型小鼠鲁格列净治疗2周,结果发现与对照组相比,试验组小鼠体内MafA、PDX-1、Glut2等转录因子水平升高,与胰岛素合成相关的mRNA表达水平增加,葡萄糖刺激胰岛素分泌的水平明显升高;此外试验组小鼠体内诱导

组织纤维化及促进凋亡的纤维粘连蛋白、胶原蛋白I和胶原蛋白III的表达水平均下降,通过免疫组化形态学分析观察到胰岛 β 细胞的纤维化和凋亡得到明显改善。这一研究结果表明胰岛 β 细胞的去分化过程可逆,为临床治疗糖尿病提供新思路。

3. 提高胰高血糖素样肽(GLP)-1水平:GLP-1是由小肠合成和分泌的一种神经内分泌激素。GLP-1通过与胰岛 β 细胞特异性受体结合,促进含胰岛素原囊泡细胞的胞吐作用、激活蛋白激酶A及激活胰岛 β 细胞上葡萄糖感受器等途径,促进胰岛素分泌。也可通过激活PDX-1,促进 β 细胞增殖与分化并抑制其凋亡,还可改善IR^[24]。GLP-1可被二肽基肽酶-4(DPP-4)分解失活。在Ferrannin等^[25]为期4周的研究中,通过给予66例T2DM患者恩格列净(25 mg/d)单药治疗,发现受试者体内GLP-1水平明显升高,测量葡萄糖刺激 β 细胞分泌胰岛素水平明显增加,提示受试者胰岛 β 细胞的分泌功能有所改善。在另一项纳入57例T2DM患者的临床研究中,Aso等^[26]发现,在原有治疗方案基础上予患者达格列净(5 mg/d)治疗24周后,与未使用达格列净的对照组比较,达格列净组患者体内的可溶性DPP-4水平明显下降。DPP-4的减少可提高体内GLP-1水平,这可能是经SGLT-2i治疗后GLP-1水平升高的机制之一。

三、总结

综上所述,SGLT-2i可能通过以上多种机制改善IR和胰岛 β 细胞功能,但这些机制尚不明确和完善,仍有如用药后EGP增多、体重无法持续下降、白色脂肪棕色化是否存在于其他组织及用药后机体基础代谢率是否发生改变等诸多问题没有解决。日后我们需要更多研究来验证这些问题,为临床策略提供更充分证据。

参考文献

- [1] Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2019, 157: 107843.
- [2] Rieg T, Vallon V. Development of SGLT1 and SGLT2 inhibitors [J]. Diabetologia, 2018, 61(10): 2079-2086.
- [3] 闫哲, 童南伟.《英国糖尿病医师协会与英国糖尿病学会对非糖尿病专科医师使用钠-葡萄糖共转运蛋白2抑制剂的联合声明与建议(2021版)》解读[J]. 临床内科杂志, 2022, 39(1): 69-72.
- [4] Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials [J]. Lancet, 2019, 393(10166): 31-39.
- [5] Masschelin PM, Cox AR, Chernis N, et al. The Impact of Oxidative Stress on Adipose Tissue Energy Balance [J]. Front Physiol, 2020, 10: 1638.
- [6] 李艳, 刘佳, 王广. 游离脂肪酸与2型糖尿病患者胰岛素抵抗的相关性研究[J]. 临床内科杂志, 2018, 35(9): 634-635.
- [7] Brown E, Wilding JPH, Barber TM, et al. Weight loss variability with SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists in type 2 diabetes mellitus and obesity: Mechanistic possibilities [J]. Obes Rev, 2019, 20(6): 816-828.
- [8] 杨冰, 马国斌, 马宁. 达格列净联合门冬胰岛素治疗2型糖尿病肥胖患者临床疗效[J]. 临床军医杂志, 2021, 49(4): 444-445, 447.
- [9] Wilding J, Bailey C, Rigney U, et al. Glycated Hemoglobin, Body Weight and Blood Pressure in Type 2 Diabetes Patients Initiating Dapagliflozin Treatment in Primary Care: A Retrospective Study [J]. Diabetes Ther, 2016, 7(4): 695-711.
- [10] Daniele G, Xiong J, Solis-Herrera C, et al. Dapagliflozin Enhances Fat Oxidation and Ketone Production in Patients With Type 2 Diabetes [J]. Diabetes Care, 2016, 39(11): 2036-2041.
- [11] Latva-Rasku A, Honka MJ, Kullberg J, et al. The SGLT2 Inhibitor Dapa-

- gliflozin Reduces Liver Fat but Does Not Affect Tissue Insulin Sensitivity: A Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Study With 8-Week Treatment in Type 2 Diabetes Patients[J]. Diabetes Care, 2019, 42(5): 931-937.
- [12] Maurizi G, Della Guardia L, Maurizi A, et al. Adipocytes properties and crosstalk with immune system in obesity-related inflammation[J]. J Cell Physiol, 2018, 233(1): 88-97.
- [13] Xu L, Nagata N, Nagashimada M, et al. SGLT2 Inhibition by Empagliflozin Promotes Fat Utilization and Browning and Attenuates Inflammation and Insulin Resistance by Polarizing M2 Macrophages in Diet-induced Obese Mice[J]. Ebiomedicine, 2017, 20: 137-149.
- [14] Xu L, Nagata N, Chen G, et al. Empagliflozin reverses obesity and insulin resistance through fat browning and alternative macrophage activation in mice fed a high-fat diet[J]. BMJ Open Diabetes Res Care, 2019, 7(1): e000783.
- [15] Díaz-Rodríguez E, Agra RM, Fernández ÁL, et al. Effects of dapagliflozin on human epicardial adipose tissue: modulation of insulin resistance, inflammatory chemokine production, and differentiation ability[J]. Cardiovasc Res, 2018, 114(2): 336-346.
- [16] 邓华聪, 刘东方. 肥胖症与脂质代谢[J]. 临床内科杂志, 2003, 20(3): 116-118.
- [17] Villarroja F, Cereijo R, Gavaldd-Navarro A, et al. Inflammation of brown/beige adipose tissues in obesity and metabolic disease[J]. J Intern Med, 2018, 284(5): 492-504.
- [18] Weir GC. Glucolipotoxicity, β -Cells, and Diabetes; The Emperor Has No Clothes[J]. Diabetes, 2020, 69(3): 273-278.
- [19] Merovei A, Abdul-Ghani M, Mari A, et al. Effect of Dapagliflozin With and Without Acipimox on Insulin Sensitivity and Insulin Secretion in T2DM Males[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2016, 101(30): 1249-

- 1256.
- [20] Forst T, Alghdhan MK, Fischer A, et al. Sequential Treatment Escalation with Dapagliflozin and Saxagliptin Improves Beta Cell Function in Type 2 Diabetic Patients on Previous Metformin Treatment: An Exploratory Mechanistic Study[J]. Horm Metab Res, 2018, 50(5): 403-407.
- [21] Efrat S. Beta-Cell Dedifferentiation in Type 2 Diabetes; Concise Review[J]. Stem Cells, 2019, 37(10): 1267-1272.
- [22] Sun J, Ni Q, Xie J, et al. β -Cell Dedifferentiation in Patients With T2D With Adequate Glucose Control and Nondiabetic Chronic Pancreatitis[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2019, 101(1): 83-94.
- [23] 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.
- [24] 黄旭, 崔璨, 张希尧, 等. 胰高血糖素样肽-1 及其受体激动剂对胰岛 β 细胞功能和数量的影响[J]. 临床内科杂志, 2013, 30(12): 862-864.
- [25] Ferrannini E, Muscelli E, Frascerra S, et al. Metabolic response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in type 2 diabetic patients[J]. J Clin Invest, 2014, 124(2): 499-508.
- [26] Aso Y, Kato K, Sakurai S, et al. Impact of dapagliflozin, an SGLT2 inhibitor, on serum levels of soluble dipeptidyl peptidase-4 in patients with type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease[J]. Int J Clin Pract, 2019, 73(5): e13335.

(收稿时间: 2020-07-10)

(本文编辑: 高婷)



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2023.03.023

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2023.03.023

• 病例报告 •

以¹⁸F-脱氧葡萄糖 PET/CT 检查结果改变为主的成人 Still 病一例

曹汴川 赵东霞 邱琳 王莉 钟利

[关键词] 成人 Still 病; PET/CT; 诊断; 治疗

[中图分类号] R593.2 [文献标识码] B

患者,男,37岁,因“咽痛10天,畏寒、发热7天”于2020年10月6日入院。患者于入院10天前因受凉后出现咽痛,无咳嗽、咳痰、畏寒、发热等。7天前患者出现发热,最高体温39.5℃,伴畏寒、寒战、全身乏力、四肢酸软等。患者于当地医院经“头孢唑肟、左氧氟沙星、头孢他啶”抗感染治疗后,体温降至正常,但仍有反复发热,为进一步诊治遂来我院。既往史:3个月前患者于当地医院诊断为“荨麻疹”,经治疗后好转(具体不详),否认肝炎、结核等病史,否认疫区接触史,否认父母及家族有类似疾病史。体格检查:T 37.0℃,P 72次/min,R 20次/min,Bp 110/62 mmHg,神志清楚,精神尚可,皮肤、心、肺、腹及双下肢均

未见异常。入院后完善相关检查:血常规:WBC计数 $32.63 \times 10^9/L$ ($3.50 \sim 9.50 \times 10^9/L$,括号内为正常参考值范围,以下相同),中性粒细胞计数 $29.14 \times 10^9/L$ ($1.80 \sim 6.30 \times 10^9/L$),中性粒细胞百分比89.3%(40.0%~75.0%);肝功能:ALT 393.2 U/L($9.0 \sim 50.0$ U/L),AST 101.2 U/L($15.0 \sim 40.0$ U/L);降钙素原0.14 ng/ml($0 \sim 0.05$ ng/ml);C反应蛋白127 mg/L($0 \sim 10$ mg/L);铁蛋白 >1000 ng/ml($25 \sim 280$ ng/ml);补体C4 0.095 g/L($0.100 \sim 0.400$ g/L);免疫球蛋白E 309 IU/ml($0 \sim 100$ IU/ml)。胸部CT检查示:右肺下叶背段结节,考虑肺内淋巴结或炎性结节,双肺下叶少许含气不良,双侧胸膜增厚。肾功能、电解质、凝血功能、心电图、腹部超声及心脏超声均未见明显异常。根据患者临床表现及相关检查结果,入院后初步诊断:血流感染、肺部感染、肝功能异常。予美罗培南经验性抗感染,辅以保肝等治疗,并积极搜寻发热病因。患者多次血培养均未见异常,完善自身抗体谱、类风湿因子、甲状腺功能五项、EB病毒、人巨细胞病毒等均未见明显异常。经积极抗感染治疗后,患者仍存在反复发

基金项目:四川省卫生健康委员会科研课题(20PJ139)

作者单位:646000 四川泸州,西南医科大学附属医院感染病科 结核病学 感染与免疫实验室(曹汴川、赵东霞、王莉、钟利),核医学科 核医学与分子影像四川省重点实验室(邱琳)

通讯作者:钟利, E-mail: zhongli620@163.com