



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2023.07.021

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2023.07.021

· 继续教育园地 ·

钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂改善 2 型糖尿病患者肾脏结局的研究进展

宋婧 石敏 郑茜尹 张红

[摘要] 糖尿病肾脏疾病(DKD)是糖尿病最常见的微血管并发症之一,其引发的终末期肾病是糖尿病患者死亡的主要原因。目前预防或延缓 DKD 进展的手段十分有限,近年来,钠-葡萄糖协同转运蛋白 2(SGLT2)抑制剂广泛应用于 2 型糖尿病(T2DM)患者的临床治疗。SGLT2 抑制剂除具有降糖作用外,还能逆转肾脏损伤,通过降压、降尿酸、减重等改善机体代谢的间接作用及恢复管球反馈、减少钠-氢交换、改善肾脏缺氧等直接作用来发挥肾脏保护作用,从而延缓终末期肾病的进展,极大地提高了患者的生活质量。

[关键词] 2 型糖尿病; 钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂; 糖尿病肾脏疾病

[中图分类号] R977.1+5;R587.1 **[文献标识码]** A

随着生活方式的改变,2 型糖尿病(T2DM)患病率逐年上升,除血糖明显升高外,还易引起心脏、肾脏、视网膜等器官组织结构或功能异常。流行病学分析结果显示,与 2005 年相比,2015 年糖尿病肾脏疾病(DKD)在全球范围内的死亡人数增加了 39.5%^[1]。2019 年,美国食品和药品监督管理局(FDA)鉴于 CREDENCE 试验的阳性结果通过了钠-葡萄糖协同转运蛋白 2(SGLT2)抑制剂卡格列净用于延缓 DKD 患者肾功能受损及终末期肾病的审批。本文就 SGLT2 抑制剂延缓 DKD 发生发展的多种病理生理机制作一综述。

一、SGLT2 抑制剂与肾脏组织学

DKD 早期,为将肾脏功能维持在生理范围内,肾小球和肾小管上皮细胞会出现代偿性肥大。肾小球肥大与足细胞损伤密切相关,是蛋白尿生成的主要原因。近年来肾小管病变在 DKD 中的致病作用也得到广泛支持,糖尿病时,肾小管基底膜增厚,各种基质成分聚积,触发一系列炎症和纤维化反应。在一项对 33 例 T2DM 患者进行的前瞻性研究中,与安慰剂相比,SGLT2 抑制剂达格列净治疗 6 周后,肾小球损伤标志物 IgG 及肾小管损伤标志物尿肾损伤分子 1(KIM-1)排泄量显著降低,提示 SGLT2 抑制剂的肾脏保护作用可能是通过减轻肾小球及肾小管上皮细胞损伤进行介导^[2]。蛋白尿是肾小球损害的结果,张咪等^[3]发现在早期 DKD 患者中,达格列净治疗组患者较对照组尿白蛋白/肌酐比值显著降低。

肾间质纤维化是 DKD 的晚期表现,主要特征是层粘连蛋

白、活化的肌成纤维细胞和炎性细胞大量沉积于肾间质,最终可进展为不可逆的肾组织结构损伤。在暴露于高糖环境的啮齿动物中可明显观察到这些变化^[4],提示 SGLT2 抑制剂通过逆转肾脏损伤、改善肾间质纤维化,从而在延缓 DKD 的进展中起了至关重要的作用。

二、SGLT2 抑制剂与肾脏功能

SGLT2 抑制剂对肾脏功能的保护机制,不仅通过降低血糖、血压、血尿酸等间接作用实现,还通过恢复管球反馈、减少钠-氢交换、改善肾脏缺氧、抑制炎症和纤维化等直接效应发挥作用。

1. SGLT2 抑制剂对 DKD 的间接保护作用

(1)降低血糖:SGLT2 通道主要位于近端肾小管的 S1/S2 段,重吸收管腔中约 90% 的葡萄糖,SGLT2 抑制剂可使肾小管重吸收葡萄糖的能力降低至少 50%,通过增加尿糖排泄来降低血糖^[5]。研究发现,在 DKD 患者中,糖化血红蛋白(HbA1c)每降低 1%,微量蛋白尿的风险可降低 33%^[6]。在 EMPA-REG BP 双盲研究中,825 例糖尿病患者被随机分成 3 组,分别服用恩格列净 10 mg/天、25 mg/天及安慰剂 12 周后,与安慰剂组相比,恩格列净 10 mg/天组及 25 mg/天组分别可使 HbA1c 降低 0.62% 和 0.65%^[7]。SGLT2 抑制剂可能通过降低血糖逆转不利的细胞内代谢效应,以减轻肾脏损伤。

(2)降低血压:DKD 患者高血压的病发病率是一般人群的 2 倍^[8],长期高血压状态使肾血管自我调节能力下降,加速蛋白尿和肾功能障碍的发生。肾素-血管紧张素-醛固酮(RAS)系统的激活在 DKD 进展中起着重要作用,抑制 RAS 不仅可降低血压,还能降低 DKD 所特有肾小球内升高压力。上述 EMPA-REG BP 双盲研究结果显示,与安慰剂组相比,恩格列净 10 mg/天组及 25 mg/天组分别可使 24 h 动态收缩压/舒张压降低 3.44/1.36 mmHg 和 4.16/1.72 mmHg^[7],再次证实了 SGLT2 抑制剂

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81700723);江苏省自然科学基金资助项目(BK20191213)

作者单位:223300 江苏淮安,南京医科大学附属淮安第一医院内分泌科

通讯作者:张红,E-mail:zh79318@163.com

的降压作用。

(3)降低尿酸:高尿酸是推动 DKD 进展的又一重要因素。高水平尿酸会在肾脏中形成结晶并沉积,降低肾小球滤过率(GFR)。血清尿酸通过介导内皮功能障碍、RAS 系统激活和炎症反应的发生促进 DKD 进展^[9]。SGLT2 抑制剂不仅可通过渗透性利尿增加尿酸排泄,还可抑制尿酸转运蛋白 URAT1 介导的尿酸重吸收^[10]。在一项对 3 4941 例 T2DM 患者接受 SGLT2 抑制剂治疗的 Meta 分析中发现,SGLT2 抑制剂可持续降低循环尿酸水平^[11]。但 SGLT2 抑制剂的降尿酸效应是否能解释其肾脏保护作用有待进一步研究。

(4)减轻体重:脂肪代谢紊乱也参与 DKD 的发病过程,肥胖不仅是糖尿病的高危因素,还增加肾脏事件的发生风险。与其他类型抗糖尿病药物的增重特性不同,SGLT2 抑制剂通过渗透性利尿、热量丢失及机体代谢转换等机制对糖尿病患者发挥减重作用^[12]。在一项对 30 例门诊 T2DM 患者进行的前瞻性研究中,给受试者服用鲁格列净 2.5 mg/天、持续 24 周,分别在服药 0、12、24 周时测量受试者体重,结果显示患者体重 0 周~12 周下降量为 1.66 kg,0 周~24 周体重下降量为 1.82 kg^[13]。

SGLT2 抑制剂对 DKD 的保护作用不能完全用以上机制来解释。降糖效果更强的药物并不能迅速而显著地减少不良肾脏事件,利尿剂的使用也不能防止糖尿病严重肾脏事件的发生^[14],降尿酸作用更强的非布索坦未产生类似的肾脏保护作用^[15],糖尿病自然进程中体重下降也未能避免肾脏损伤的发生。因此,SGLT2 抑制剂的肾脏保护作用有待于进一步探究。

2. SGLT2 抑制剂对 DKD 的直接保护作用

(1)恢复管球反馈:生理条件下,肾单位管球反馈可调节入球小动脉的张力,维持肾功能稳定。而 DKD 患者可显著观察到管球反馈失衡。高血糖时,SGLT2 通道表达增加,钠和葡萄糖大量重吸收,随后 RAS 系统激活、入球小动脉扩张、肾小球囊内压升高,导致 GFR 增加^[16]。抑制 SGLT2 可显著减少肾小管葡萄糖的重吸收能力,使管球反馈信号正常化,减轻高滤过,最终减轻肾脏负担,改善肾功能。

(2)减少钠-氢交换:DKD 的发生和肾脏电解质转运密切相关,异常的离子转运可加速肾脏损伤。钠-氢交换蛋白(NHE)是一种整合在质膜表面的蛋白,广泛存在于中枢系统及胃肠道和肾脏等器官中。在人类基因组中,目前已发现 NHE 有 9 种亚型,其中位于近端肾小管的 NHE3 与 DKD 的发生密切相关^[17]。NHE3 在高血糖的情况下被大量激活,通过离子转运机制加强组织对钠的重吸收,从而加速肾脏损伤。SGLT2 抑制剂增加尿糖排泄的同时伴随 NHE3 的功能减低,使肾小管中钠的重吸收减少,产生利尿和降压作用,以减轻肾脏负担^[18]。

(3)改善肾脏缺氧:肾脏组织的耗氧量仅次于心脏,足够的氧气输送是肾脏维持生理功能的基础。血糖升高会引起肾小球超滤,通过 SGLT2 通道增加肾小管对钠和葡萄糖的重吸收,引起钠钾 ATP 酶活性增强从而增加耗氧量。SGLT2 抑制剂抑制近端小管对钠和葡萄糖的重吸收,降低肾脏能量消耗,减少氧气需求。此外,SGLT2 抑制剂还可模拟全身缺氧,刺激红细胞生成,改善器官氧输送。缺氧条件下激活的缺氧诱导因子(HIF)-1 α 可调控下游血管内皮生长因子等重要功能蛋白,刺

激纤维化和炎症因子的产生。Bessho 等^[19]发现鲁格列净不仅可使雄性 db/db 小鼠肾小管皮质 HIF-1 α 表达下降,还可抑制人近端肾小管上皮细胞(HK-2)中 HIF-1 α 及其靶基因的表达,减轻肾小管损伤。此外,SGLT2 抑制剂增加了酮的产生,这是一种比葡萄糖更有效的能量来源,从脂肪酸氧化到酮氧化将使肾脏利用氧的效率提高 9%~10%,从而缓解肾脏缺氧^[20]。

(4)抑制炎症及氧化应激:糖尿病时,血液中高水平葡萄糖进入肾单位进行非糖酵解代谢途径,生成大量糖基化终产物,诱导炎症和氧化应激反应的发生。目前有观点认为 DKD 是一种炎症性疾病,各种炎症因子释放增多,导致肾小球基底膜增厚及肾小管间质纤维化。有研究发现,在 DKD 患者中,中性粒细胞/淋巴细胞比值作为一种炎症标志物,与尿素氮、血肌酐等肾功能评价指标均呈正相关^[21]。在 HK-2 中,与高糖组相比,达格列净处理组 IL-6、肿瘤坏死因子(TNF)- α 、IL-1 β 表达显著降低^[22]。氧化应激是指机体受到外界刺激后,氧化和抗氧化系统失去平衡的一种应激状态。糖尿病时,进入胞内的葡萄糖通过线粒体呼吸传递链等途径激活活性氧自由基,引起肾小球毛细血管基底膜增厚、滤过膜屏障损害。在 DKD 小鼠模型中,SGLT2 抑制剂通过降低氧化性谷胱甘肽和丙二醛的生成减少肾小球氧化应激反应,改善高滤过和系膜扩张^[23],对延缓 DKD 的进展具有重要意义。

(5)上调自噬活性:自噬是调控细胞内环境稳态的一种重要的防御机制。细胞通过自噬抵抗病原体的入侵,保护自身免受细胞内毒素的破坏。在 DKD 条件下,单磷酸腺苷依赖的蛋白激酶(AMPK)的抑制和雷帕霉素靶蛋白通路的激活介导了高糖诱导的自噬损伤,而在达格列净干预的 HK-2 细胞中可明显观察到大量 AMPK 激活,自噬通量增加,证明自噬可能是针对 DKD 损伤治疗的有效靶点。

三、结语与展望

DKD 是一种多因素作用的复杂疾病,SGLT2 抑制剂作为一种新的治疗策略,可降低 T2DM 患者合并肾脏并发症的风险。然而,SGLT2 抑制剂使大量葡萄糖从尿液排出,泌尿生殖系统感染的发生率显著提升;SGLT2 抑制剂还可调节甲状旁腺素、1,25(OH)2D 水平,增加跌倒和骨折的风险;不仅如此,SGLT2 抑制剂还能通过渗透性利尿来降低循环血量,严重时导致低血压的发生。因此,SGLT2 抑制剂的不良反应也不容忽视。

参 考 文 献

- [1] Collaborators MCOD. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015[J]. Lancet, 2016, 388(10053): 1459-1544.
- [2] Dekkers C, Petrykiv S, Laverman G, et al. Effects of the SGLT-2 inhibitor dapagliflozin on glomerular and tubular injury markers[J]. Diabetes Obes Metab, 2018, 20(8): 1988-1993.
- [3] 张咪, 梁伟, 李婷. 达格列净对 2 型糖尿病早期肾病患者尿微量白蛋白的影响[J]. 临床内科杂志, 2021, 38(11): 762-764.
- [4] Bielez B, Sirin Y, Si H, et al. Epithelial Notch signaling regulates interstitial fibrosis development in the kidneys of mice and humans[J]. J Clin Invest, 2010, 120(11): 4040-4054.
- [5] Patel DM, Bose M, Cooper ME. Glucose and Blood Pressure-Dependent Pathways-The Progression of Diabetic Kidney Disease[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(6): 2218.
- [6] Association AD. Glycemic Targets; Standards of Medical Care in Diabetes-2018[J]. Diabetes Care, 2018, 41(Suppl 1): S55.



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2023.07.022

http://www.lcnkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2023.07.022

· 继续教育园地 ·

代谢相关脂肪性肝病与心血管疾病共病机制研究进展

韩拓 李盈 李成 张春艳 张岩 王聪霞

[摘要] 代谢相关脂肪性肝病(MAFLD)与动脉粥样硬化、高血压病、心力衰竭(简称心衰)及心房颤动(简称房颤)等疾病密切相关,可通过多种病理机制促进心血管疾病(CVD)的发展,包括糖脂代谢功能障碍、慢性低度炎症、肾素-血管紧张素与交感神经系统亢进、促进氧化应激与血栓形成及肠道菌群紊乱等。本文就 MAFLD 与 CVD 共病机制最新研究进展进行综述。

[关键词] 代谢相关脂肪性肝病; 胰岛素抵抗; 慢性低度炎症; 脂代谢异常; 氧化应激; 肾素-血管紧张素系统; 肠道菌群紊乱

[中图分类号] R575.5**[文献标识码]** A

代谢相关脂肪性肝病(MAFLD)全球患病率已超过 25%,成为最常见的慢性肝病^[1-2]。MAFLD 患者心血管疾病(CVD)发病率与心血管死亡风险显著升高,成为 MAFLD 患者的首要死因。美国国家健康和营养调查(NHANES)结果显示,即使调整人口学、疾病史及代谢因素,罹患 MAFLD 仍可导致 CVD 发病风险增加 23%^[3]。两项前瞻性队列研究报道,MAFLD 患者心血管死亡风险是健康对照的 2~3 倍^[4-5]。MAFLD 可通过多种机制促进 CVD 发生与进展,包括糖脂代谢异常、免疫与系统炎症、神经内分泌稳态失衡、血栓形成激活及肾素-血管紧张素

系统(RAS)亢进等^[6]。同时,MAFLD 与 CVD 之间存在许多共同危险因素,协同性促进 CVD 的发病与进展^[7-8]。本文就 MAFLD 与 CVD 之间共病机制研究进展予以综述。

一、胰岛素抵抗(IR)与内皮细胞功能障碍

MAFLD 患者肝脏脂肪含量与空腹血糖及 IR 指数呈正相关^[9-10]。当出现 IR 时,脂肪组织中胰岛素对甘油三酯(TG)分解抑制作用减弱,大量游离脂肪酸(FFAs)释放入血液并进入肝脏;肝脏则表现为胰岛素抑制糖异生作用减弱、促进糖原合成能力降低,葡萄糖利用障碍引起血糖升高,后者负反馈刺激胰岛 β 细胞分泌更多胰岛素,造成外周高胰岛素血症。胰岛素可促进固醇调节元件结合蛋白 1c(SREBP-1c)和碳水化合物反应元件结合蛋白(ChREBP)调控的脂质从头合成,并抑制极低密度脂蛋白(VLDL)所介导的 TG 分泌出肝脏,加之血清 FFAs 大

基金项目:国家自然科学基金资助项目(82100359);陕西省自然科学基金资助项目(2020SF-244)

作者单位:710004 西安,西安交通大学第二附属医院心血管内科

通讯作者:张春艳,E-mail:yanzi_015@163.com

- [7] Tikkanen I, Narko K, Zeller C, et al. Empagliflozin Reduces Blood Pressure in Patients With Type 2 Diabetes and Hypertension[J]. Diabetes Care, 2015, 38(3): 420-428.
- [8] Patney V, Whaley-Connell A, Bakris G. Hypertension Management in Diabetic Kidney Disease[J]. Diabetes Spectr, 2015, 28(3): 175-180.
- [9] Wu M, Ma Y, Chen X, et al. Hyperuricemia causes kidney damage by promoting autophagy and NLRP3-mediated inflammation in rats with urate oxidase deficiency [J]. Dis Model Mech, 2021, 14(3): dmm048041.
- [10] Vallon V, Verma S. Effects of SGLT2 Inhibitors on Kidney and Cardiovascular Function[J]. Annu Rev Physiol, 2021, 83(1): 503-528.
- [11] Zhao Y, Xu L, Tian D, et al. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors on serum uric acid level: A meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Diabetes Obes Metab, 2018, 20(2): 458-462.
- [12] van Bommel EJM, Muskiet MHA, Tonneijck L, et al. SGLT2 Inhibition in the Diabetic Kidney-From Mechanisms to Clinical Outcome[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2017, 12(4): 700-710.
- [13] Jinnouchi H, Yoshida A, Tsuyuno H, et al. Changes in urinary glucose concentration and body weight in patients treated with the selective SGLT2 inhibitor luseogliflozin[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2021, 182: 108916.
- [14] Packer M. Mechanisms Leading to Differential Hypoxia-Inducible Factor Signaling in the Diabetic Kidney: Modulation by SGLT2 Inhibitors and Hypoxia Mimetics[J]. Am J Kidney Dis, 2021, 77(2): 280-286.
- [15] Pisano A, Cernaro V, Gembillo G, et al. Xanthine Oxidase Inhibitors for Improving Renal Function in Chronic Kidney Disease Patients: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis[J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(11): 2283.

- [16] Thomson SC, Vallon V. Effects of SGLT2 inhibitor and dietary NaCl on glomerular hemodynamics assessed by micropuncture in diabetic rats [J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2021, 320(5): F761-F771.
- [17] Spire D, Manis AD, Staruschenko A. Ion channels and transporters in diabetic kidney disease[J]. Curr Top Membr, 2019, 83: 353-396.
- [18] Onishi A, Fu Y, Patel R, et al. A role for tubular Na(+) /H(+) exchanger NHE3 in the natriuretic effect of the SGLT2 inhibitor empagliflozin[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2020, 319(4): F712-F728.
- [19] Bessho R, Takiyama Y, Takiyama T, et al. Hypoxia-inducible factor-1 α is the therapeutic target of the SGLT2 inhibitor for diabetic nephropathy [J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 14754.
- [20] Mudaliar S, Aljo S, Henry RR. Can a Shift in Fuel Energetics Explain the Beneficial Cardiorenal Outcomes in the EMPA-REG OUTCOME Study? A Unifying Hypothesis[J]. Diabetes care, 2016, 39(7): 1115-1122.
- [21] 曹润泽, 李雪峰. 中性粒细胞/淋巴细胞比值、血小板/淋巴细胞比值、淋巴细胞/单核细胞比值与 2 型糖尿病肾病患者肾功能的相关性研究[J]. 临床内科杂志, 2020, 37(7): 508-510.
- [22] Xu J, Kitada M, Ogura Y, et al. Dapagliflozin Restores Impaired Autophagy and Suppresses Inflammation in High Glucose-Treated HK-2 Cells [J]. Cells, 2021, 10(6): 1457.
- [23] Tanaka S, Sugiura Y, Saito H, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibition normalizes glucose metabolism and suppresses oxidative stress in the kidneys of diabetic mice [J]. Kidney international, 2018, 94(5): 912-925.

(收稿时间:2021-11-05)

(本文编辑:余晓曼)