

达格列净在 2 型糖尿病治疗中的研究进展

马平^{1*}, 付有娟², 宿艳¹, 王婷婷¹, 高李川¹, 马青青¹, 张汝琪¹

¹宁夏回族自治区中医医院暨中医研究院 宁夏银川

²宁夏医科大学 宁夏银川

【摘要】 2 型糖尿病是最常见的慢病之一。2 型糖尿病主要通过口服药物和外源性胰岛素注释来控制血糖。肾近端小管中的钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 (SGLT2) 蛋白对葡萄糖再吸收起着重要作用。达格列净作为 SGLT2 的选择性抑制药, 在治疗 2 型糖尿病中有很好的控糖作用和相对的安全性, 被临床医生广泛运用。达格列净具有可以降低血压, 保护心血管。本文对达格列净在 2 型糖尿病的治疗进展及作用机制进行了总结, 以期对 2 型糖尿病患者的临床治疗和扩大达格列净适应症提供更多思路。

【关键词】 达格列净; 2 型糖尿病

【收稿日期】 2024 年 9 月 22 日

【出刊日期】 2024 年 10 月 28 日

【DOI】 10.12208/j.ijcr.20240406

Advances in dapagliflozin in the treatment of type 2 diabetes mellitus

Ping Ma^{1*}, Youjuan Fu², Yan Su¹, Tingting Wang¹, Lichuan Gao¹, Qingqing Ma¹, Ruqi Zhang¹

¹Ningxia Hui Autonomous Region Traditional Chinese Medicine Hospital and Institute of Traditional Chinese Medicine, Yinchuan, Ningxia

²Ningxia Medical University, Yinchuan, Ningxia

【Abstract】 Type 2 diabetes mellitus is one of the most common chronic diseases. Type 2 diabetes mellitus is mainly controlled by oral medications and exogenous insulin annotations. Sodium-glucose cotransporter protein 2 (SGLT2) protein in renal proximal tubules plays an important role in glucose reabsorption. Dapagliflozin, as a selective inhibitor of SGLT2, is widely used by clinicians for the treatment of type 2 diabetes mellitus because of its excellent glycemic control and relative safety. Dapagliflozin has the ability to lower blood pressure and protect cardiovascular. This article summarizes the therapeutic progress and mechanism of action of dapagliflozin in type 2 diabetes mellitus, with a view to providing more ideas for the clinical treatment of type 2 diabetes mellitus patients and expanding the indications of dapagliflozin.

【Keywords】 Dapagliflozin; type 2 diabetes mellitus

糖尿病是临床上最常见的代谢性疾病之一, 一旦患病, 并没有很好的治愈方法, 只有终身用药才能控制糖尿病的发展和并发症。近年来研究发现, 很多国家的人群患病率逐年上升, 并有年轻化的趋势, 预估在 2045 年全世界将会有 6.93 亿人患此病^[1]。在人类患有糖尿病的患者里有约 95% 的患者为 2 型糖尿病^[2]。钠-葡萄糖协同转运体 (sodium-glucose linked transporter, SGLT) 是一种葡萄糖转运蛋白, 有多种亚型^[3], SGLT2 是其中的一种, 它具有亲和力低、葡萄糖载体负载高等特性^[4,5]。SGLT2 几乎均在肾小球近端小管的第一节 (S1) 表达, 调控大

部分滤过液葡萄糖的重吸收^[6]。达格列净为 (dapagliflozin, FARXIGA) SGLT2 抑制药, 本品通过抑制 SGLT2, 减少滤过葡萄糖的重吸收, 降低肾葡萄糖阈值, 增加尿糖排泄^[7], 对全身葡萄糖的摄取和内源性葡萄糖生成 (Endogenous glucose output, EGP) 控制过程的研究发现, 达格列净可大幅增加 EGP, 并且增加空腹胰高血糖素水平, 且增加肌肉对胰岛素的敏感性 (18%)^[8]。达格列净除了降血糖之外, 还具有保护心血管、保护肾脏、降低体重、降低尿酸和降血压的作用^[9]。本篇文章主要是探析达格列净在临床上治疗 2 型糖尿病运

第一作者及通讯作者简介: 马平 (1988-) 男, 回族, 宁夏人, 硕士, 主治医师, 研究方向: 中医药防治中医内科疾病及骨伤科疾病, 宁夏回族自治区中医医院暨中医研究院糖尿病内分泌科;

第二作者简介: 付有娟 (1993-) 女, 回族, 博士, 研究方向: 应激与心身疾病 宁夏医科大学。

用进行阐释, 以期为 2 型糖尿病的临床诊治提供更多的依据。

1 达格列净降糖的作用机制

达格列净是一种高效、可逆和选择性的钠-葡萄糖协同转运蛋白-2 抑制剂, 在世界范围内适用于治疗 2 型糖尿病^[10]。SGLT-2 主要存在于肾小球近端小管 S1 段, SGLT-1 主要是重吸收的是肾脏过滤过程中约 10% 的葡萄糖, SGLT-2 主要作用是对原尿滤液中 90% 的葡萄糖和没有被 SGLT-1 重吸收的葡萄糖再吸收, 两者相比, SGLT-2 的作用更强^[11]。达格列净主要药理机制是对肾小管上 SGLT-2 的活性进行选择性的拮抗, 提高肾糖阈, 使原尿中的葡萄糖不能被重吸收到机体的血液里, 从而控制患者的血糖^[12], 达格列净没有胰岛素的依赖性, 并且对胰岛素敏感性较高, 这种独特的作用机制, 使达格列净在临床上治疗 2 型糖尿病患者有明显的效果, 并不易发生低血糖。

2 达格列净临床应用

目前临床上研究达格列净作用有降糖、降低体重、保护心血管系统、保护肾脏等作用^[13]。

2.1 降糖作用

达格列净在临床上治疗 2 型糖尿病的控糖作用很明显, 能够明显降低 2 型糖尿病患者的空腹、餐后血糖及糖化血红蛋白^[14]。达格列净在控糖的过程中能够提高肝脏组织及肌肉对胰岛素的敏感性, 有临床研究发现达格列净联合胰岛素不仅可以减少胰岛素用量可达 50%, 还可使患者的血糖控制的更好^[15]。

2.2 降低体重

有研究报道, 达格列净在控制血糖的过程中能够降低患者的血脂, 减轻患者的体重^[16-17]。这对于肥胖型 2 型糖尿病合并血脂高患者来说是锦上添花。达格列净用于 T2DM 患者治疗中, 通过尿液排泄出机体代谢后的葡萄糖, 对机体重吸收葡萄糖能起到有效阻碍作用^[18]。有研究指出, T2DM 患者口服达格列净后, 每日将有 50~80g 的葡萄糖能经尿液排泄出体外, 等同于减少机体 200~300kcal 的热量, 长期用药配合科学饮食、运动, 能有效达到减重效果。杨冰^[19]研究发现, 通过对肥胖型 T2DM 患者, 用门冬胰岛素降糖治疗基础上联用达格列净, 结果显示观察组 (联合用药) 体脂指标 (体质量、腰围、体质量指数) 较治疗前有显著下降, 且下降幅度优于对照组 (单一用药) ($P<0.05$)。由此可见, 达格列净对减轻患者体质量有较好应用价值, 改善其功能代谢指标, 避免肥胖问题提高其他心血管疾病发作风险。

2.3 对心力衰竭的作用

达格列净还可以联合其他药物对 2 型糖尿病的并发症进行针对性的治疗和控制。达格列净在降低 2 型糖尿病患者发生心力衰竭的风险方面有一定的作用。有研究通过实验发现在心力衰竭和射血分数降低的患者中, 接受达格列净治疗的患者心力衰竭恶化或心血管原因死亡的风险低于接受安慰剂的患者, 无论是否存在糖尿病^[20]。达格列净组也出现血压 (blood pressure, BP) 适度下降, 这可能是由于该药物的利尿/利钠特性导致循环容量减少所致^[21]。达格列净也被证明对衰老小鼠具有保护作用, 可能通过抑制 NLRP3 炎症小体的活性来延缓器官衰老并防止扩张型心肌病进展^[22]。一项动物研究中发现达格列净改善了多柔比星处理的小鼠的心脏功能, 并减弱了核苷酸结合寡聚化结构域样受体家族蛋白 3 (NLRP3) 炎症体途径的激活和炎症因子的表达, 此外, 达格列净通过降低 p38 依赖性 Toll 样受体 4 (TLR4) 的表达来抑制 NLRP3 的活化, 在我们的研究中, 达格列净通过抑制 NLRP3 炎症体的活性来改善扩张型心肌病的心功能^[23]。

2.4 胰岛功能的改善

达格列净在改善胰岛功能方面发挥着重要作用。谢丽芬^[24]等研究发现通脉降糖胶囊联合达格列净片治疗 2 型糖尿病患者的临床疗效更佳, 可更有效地调节患者血糖血脂水平, 改善胰岛素抵抗, 提高胰岛 β 细胞功能与心功能, 且安全性较高。达格列净能够改善胰岛细胞的胰岛素分泌功能, 提高胰岛 β 细胞对血糖变化的敏感性, 进而增强胰岛功能。这对于糖尿病患者来说至关重要, 因为胰岛功能的衰退是糖尿病发生和发展的重要因素之一。此外, 达格列净还能降低胰岛素抵抗, 这也是其改善胰岛功能的一个重要方面。胰岛素抵抗是指机体对胰岛素的敏感性降低, 导致血糖无法被有效利用, 进而引发高血糖。达格列净通过增加尿糖排泄, 减轻胰岛 β 细胞的负担, 改善胰岛素抵抗的情况, 从而进一步保护胰岛功能。总的来说, 达格列净在控制血糖的同时, 通过改善胰岛细胞的胰岛素分泌功能、提高胰岛 β 细胞对血糖变化的敏感性以及降低胰岛素抵抗等方式, 有效地改善了胰岛功能, 为糖尿病患者带来了更好的治疗效果。然而, 在使用达格列净时, 患者仍需遵循医生的建议, 并注意监测血糖变化, 以确保用药的安全和有效。

2.5 达格列净对肾功能

达格列净对肾功能有积极的影响。它可以通过减少尿蛋白的排出、降低肾脏健康风险, 并对肾小球产生保护作用, 从而降低患者患上肾病的风险。研究结果显示, 达格列净可降低 CKD 患者的肾衰竭, 减少心血管原因

死亡或心力衰竭住院的可能, 并延长生存期, 而与是否伴有心血管疾病无关^[25]。这些效果对于糖尿病患者来说尤为重要, 因为肾脏问题是糖尿病的常见并发症之一。达格列净也可能对肝功能产生一定的影响。使用达格列净片进行降糖治疗时, 需要观察患者的肝功能是否有异常。达格列净可能会增加肝脏代谢负担, 引起肝功能损害, 表现为转氨酶水平升高或其他肝功能指标的异常。因此, 使用达格列净的患者需要定期监测肝功能, 并根据医生建议进行相应的治疗或调整。达格列净还可能增加低血糖的风险、尿路感染的风险以及生殖系统和乳腺问题的风险。低血糖可能导致一系列症状, 如出汗、颤抖、头晕等, 严重时甚至可能危及生命。尿路感染则可能表现为尿频、尿急、尿痛等症状, 严重时可能导致肾盂肾炎等严重疾病。

3 达格列净的安全性及副作用

达格列净作为治疗 2 型糖尿病的药物, 在安全性方面表现出较高的可靠性。临床试验证明, 达格列净的安全性优于传统降血糖药物^[26]。在 DECLARE-TIMI 58 中, 达格列净的主要低血糖事件发生率明显低于安慰剂接受者^[27]。首先, 达格列净经过了严格的全球及亚洲 III 期临床研究, 并在这些研究中得到了证实其安全性和疗效。通过近年来临床运用和研究, 总结了达格列净的临床效果和常见临床不良反应, 目前主要有尿路及生殖器的感染、脓毒血症、糖尿病酮症酸中毒、血容量不足、会阴坏死性筋膜炎、肾盂肾炎^[28]。有报道以上不良反应发生可能性低, 并且可通过临床有效方法进行预防^[29]。郑秋美^[30]等在研究达格列净联合沙格列汀治疗 2 型糖尿病患者的血糖指标及不良反应中发现观察组不良反应有恶心呕吐 3 例, 皮肤瘙痒 1 例, 腹泻 1 例, 不良反应率为 14.29%, 对于不良反应经对症处理后消失。陈小翠^[31]等在胰岛素强化治疗联合达格列净治疗老年初诊 2 型糖尿病效果及安全性中发现达格列净组不良反应有胃肠道反应、低血糖。有研究表明达格列净治疗与甲状旁腺激素小幅升高相关, 基线甲状旁腺水平较高的患者增加幅度更大^[39]。有报道在接受达格列净辅助治疗的 T1D 患者中, 糖尿病酮症酸中毒是一个潜在的问题^[32]。为了确保用药安全, 患者在服用达格列净时应严格遵医嘱, 避免自行调整用药剂量或与其他药物同时使用。同时, 定期监测血糖、肝肾功能等指标, 以便及时发现并处理可能出现的问题。

4 潜在的副作用和限制性因素

达格列净作为治疗 2 型糖尿病的降糖药物, 虽然在控制血糖方面有着显著的效果, 但仍然存在一些潜在的

副作用和限制性因素。目前临床上潜在的副作用有泌尿系统感染(肾盂肾炎、尿道炎、膀胱炎)。生殖系统感染: 对于女性患者而言, 可能会出现真菌性阴道炎或者细菌性阴道炎, 还有可能会出现外阴感染; 对于男性患者而言, 有可能导致患者出现阴茎、包皮以及龟头的生殖器感染。肾功能影响: 达格列净可能会影响肾功能, 导致肌酐值上升或肾小球滤过率下降。因此, 在使用期间应注意监测肾功能。低血糖反应: 特别是当达格列净与其他降糖药物联合使用时, 应密切监测患者的血糖, 以防止低血糖的发生。鼻咽炎: 达格列净有可能导致患者出现鼻咽炎。胃肠道不适: 如果未遵医嘱使用达格列净, 可能会损伤胃肠器官, 出现腹痛、恶心等症状。限制性因素: 药物过敏: 如果患者对达格列净中的某些成分过敏, 一般不建议服用, 否则会诱发过敏反应。孕妇禁用: 达格列净的药物成分可以通过胎盘进入胎儿体内, 因此孕妇一般不建议使用。严重肾功能不全者禁用: 达格列净通常是经过肾脏进行代谢的, 因此严重肾功能不全的患者在使用后可能会加重肾脏负担。达格列净不适用于 1 型糖尿病或糖尿病酮症酸中毒。总之, 虽然达格列净在治疗 2 型糖尿病方面具有一定的效果, 但患者在使用时仍需注意其潜在的副作用和限制性因素, 并在医生的指导下合理用药。

5 药物联合应用的考虑

达格列净在药物联合应用时, 需要考虑多个方面以确保治疗效果和患者的安全。以下是一些关于达格列净药物联合应用的考虑: 联合用药的选择: 达格列净可以与多种降糖药物联合使用, 如利格列汀、西格列汀、艾塞那肽、度拉糖肽等, 以更好地控制血糖水平。与胰岛素联合使用时, 应注意遵循个体化治疗原则, 根据患者的血糖水平调整药物剂量, 并监测低血糖的风险。

6 总结

达格列净片可以长期服用, 但在用药期间, 建议患者定期检查肝肾功能, 以确保用药安全。长期使用达格列净时, 需要密切关注患者的血糖、肾功能等指标, 以及注意有无感染等情况的发生。同时, 患者需要在医生的指导下进行用药, 不可私自调整剂量或停药, 以免影响疗效或导致不良反应。随着对达格列净研究的不断深入, 其应用范围也在逐步扩大。除了治疗 2 型糖尿病外, 达格列净还被批准用于治疗慢性肾脏病(CKD), 为慢性肾脏病患者提供了新的治疗选择。未来, 达格列净可能会在更多的疾病领域中得到应用, 为更多患者带来福音。同时, 随着科技的进步和医学研究的深入, 达格列净的用药安全性、有效性等方面也将得到更进一步的提

升和优化。

参考文献

- [1] Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045 [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2018, 138: 271-281.
- [2] 霍启东,李德冠.恩格列净在 2 型糖尿病治疗中的研究进展[J].*中国医药导报*,2023,20(16):37-40+49.
- [3] Chen J, Williams S, Ho S, et al. Quantitative PCR tissue expression profiling of the human SGLT2 gene and related family members[J]. *Diabetes*, 2010, 1 (2) :57-92.
- [4] Tahrani AA, Barnett AH, Bailey CJ. et al. SGLT inhibitors in management of diabetes[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2013, 1 (2) :140-151.
- [5] Wright EM. Renal Na⁺-glucose cotransporters[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2001, 280 (1) :F10-F18.
- [6] 倪倩,封宇飞,裴艺芳等.达格列净的药理及临床研究概述[J].*中国药师*,2014,17(11):1947-1949.
- [7] US Food and Drug Administration. FDA labelling information FARXIGA. FDA website[EB/OL], 2014-01-08 /2014 -01-18.
- [8] Merovci A, Solis-Herrera C, Daniele G, et al. Dapagliflozin improves muscle insulin sensitivity but enhances endogenous glucose production[J]. *J Clin Invest*, 2014, 124 (2) :509-514.
- [9] 郭思言,孙亚东.达格列净临床应用与血压相关性研究进展[J].*吉林医学*,2023,44(04):1069-1072.
- [10] Dhillon S. Dapagliflozin: A Review in Type 2 Diabetes. *Drugs*. 2019 Jul;79(10):1135-1146.
- [11] 杨哲普, 毕会民. SGLT-I 和 SGLT-2 在肾内、肾外器官中的作用研究进展[J]. *疑难病杂志*, 2016,15(11):1206-1209.
- [12] 孔小敏,刘彦,谭波宇等. SGLT-2 抑制剂联合二甲双胍、DPP-4 抑制剂治疗 2 型糖尿病疗效和安全性的 Meta 分析[J]. *中国新药与临床杂志*,2017,36(12):723-729.
- [13] 马静.达格列净治疗 2 型糖尿病患者的应用进展[J].*现代诊断与治疗*,2021,32(16):2544-2545+2589.
- [14] Liu JJ, Lee T, DeFronzo RA. Why do SGLT2 inhibitors inhibit only 30%-50% of renal glucose reabsorption in humans[J]? *Diabetes*,2012,61(9):2199-2204.
- [15] Merovci A, Solis-Herrera C, Daniele G, et al. Dapagliflozin improves muscle insulin sensitivity but enhances endogenous glucose production[J]. *J Clin Invest*,2014,124(2):509-514.
- [16] 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.
- [17] Bailey CJ, Gross JL, Pieters A, et al. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Lancet*,2010,375(9733):2223-2233.
- [18] 杨隽,盛威,蔡贞玉. HSP70, NO 在妊娠期高血压疾病孕妇血清中的表达及其意义[J]. *医学临床研究*,2019,36(12): 2426-2428.
- [19] 海长娥,王丽萍. HPA、MMP-9、AGEs、RAGE 及 HSP70 在妊娠期高血压患者血清及胎盘中的表达分析[J]. *河北医药*,2019,41(5):113-116.
- [20] McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019 Nov 21;381(21):1995-2008.
- [21] Scheen AJ, Paquot N. Metabolic effects of SGLT-2 inhibitors beyond increased glucosuria: a review of the clinical evidence. *Diabetes Metab*. 2014;40(6 Suppl 1):S4-11.
- [22] 马子君. SGLT2 抑制剂对 D-半乳糖致衰老小鼠保护作用及其机制研究[D]. *湖北医药学院*,2023.
- [23] Hu J, Xu J, Tan X, Li D, Yao D, Xu B, Lei Y. Dapagliflozin protects against dilated cardiomyopathy progression by targeting NLRP3 inflammasome activation. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*. 2023 Jul;396(7):1461-1470.
- [24] 谢丽芬,欧阳山丹,戴小霞. 通脉降糖胶囊联合达格列净片治疗 2 型糖尿病的疗效及对患者胰岛功能的影响[J]. *临床合理用药*,2024,17(09):16-19.
- [25] McMurray JJV, Wheeler DC, Stefansson BV, et al. Effect of dapagliflozin on clinical outcomes in patients with chronic kidney disease, with and without cardiovascular disease[J]. *Circulation*,2021,143(5):438-448. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051675.
- [26] Zaina A, Grober Y, Abid A, et al. SGLT2 glucose cotransporter 2 inhibitors treatment in acromegalic patients with diabetes-A case series and literature review[J]. *Endocrine*, 2021,

- 73(1):65-70.
- [27] Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2018;380(4):347-357.
- [28] Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes[J]. *N Eng J Med*,2015,373(22):2117-2128.
- [29] Jabbour S,Seufert J,Scheen A,et al.Dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus: a pooled analysis of safety data from phase II b/ III clinical trials[J].*Diabetes Obes Metab*,2018,20(3):620-628.
- [30] 郑秋美,周才福.达格列净联合沙格列汀治疗 2 型糖尿病的血糖指标及不良反应[J].*吉林医学*,2023,44(11):3120-3122.
- [31] 陈小翠,周望,王艺霖,等.胰岛素强化治疗联合达格列净治疗老年初诊 2 型糖尿病效果及安全性[J].*中国老年学杂志*,2024,44(08):1800-1803.
- [32] AstraZeneca. forxiga (dapagliflozin): summary of product characteristics. 2019.14.Kohan DE, Fioretto P, Tang W, et al. Long-term study of patients with type 2 diabetes and moderate renal insufficiency shows that dapagliflozin reduces weight and blood pressure but does not improve glycaemic control. *Kidney Int* 2014;85(4):962-71.
- [33] Danne T, Garg S, Peters AL, et al. International consensus on risk management of diabetic ketoacidosis in patients with type 1 diabetes treated with sodium-glucose cotransporter protein (SGLT) inhibitors. *Diabetes Care*. 2019;42(6):1147-54.

版权声明: ©2024 作者与开放获取期刊研究中心 (OAJRC) 所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。

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



OPEN ACCESS