Cancer Lett, 2021, 498: 31-41.
[34] 丁志浩,张晓东. Notch信号通路在结直肠癌中的研究进展[J]. 现代医药卫生,2022,38(17):2933-2939.
[35] Li DD, Zhao CH, Ding HW, et al. A novel inhibitor of ADAM17 sensitizes colorectal cancer cells to 5-Fluorouracil by reversing Notch and epithelial-mesenchymal transition in vitro and in vivo[J]. Cell Prolif, 2018, 51(5): e12480.
[36] Li Y, Wang Z, Jin J, et al. Quercetin pretreatment enhances the radiosensitivity of colon cancer cells by targeting Notch-1 pathway[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2020, 523(4): 947-953.
[37] 孙美琪,贺亚楠,焦宗林,等. Hedgehog信号通路与肿瘤的研究新进展[J]. 现代肿瘤医学,2019,27 (21):3933-3937.
[38] Sekulic A, Migden MR, Basset-Seguin N, et al. Correction to: Long-term safety and efficacy of vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma: final update of the pivotal ERIVANCE BCC study[J]. BMC Cancer, 2019, 19(1): 366.
[39] Zhuo M, Chen W, Shang S, et al. Inflammation-induced JMJD2D promotes colitis recovery and colon tumorigenesis by activating Hedgehog signaling[J]. Oncogene, 2020, 39(16): 3336-3353.
(收稿日期:2023-09-08)

SGLT-2抑制剂治疗糖尿病肾病的研究进展

沈璞杰[1],张晓艳[2*]
(1.长治医学院第一临床学院,山西长治 046000;2.长治医学院附属和平医院肾内科)

关键词: 糖尿病肾病;钠-葡萄糖共转运蛋白2;SGLT-2抑制剂;肾保护
中图分类号: R587.2 **文献标志码:** A **文章编号:** 1004-6879(2024)03-0239-06

糖尿病是全球范围内的一个重要公共卫生问题,根据国际糖尿病联盟(international diabetes federation,IDF)的数据,到2021年,全球成年人群中糖尿病患者占比为10.5%,预计到2045年这一比例将上升至12.2%[1]。糖尿病患病率逐年增加,其中约40%糖尿病患者会发生(diabetic kidney disease,DKD),而DKD是导致糖尿病患者发生终末期肾病(end stage renal disease,ESRD)的主要原因,全球范围内约30%~50%的ESRD病例是由DKD引发的[2]。在慢性肾脏病(chronic kidney disease,CKD)的疾病负担方面,DKD占据了三分之一[3]。因此,DKD不仅对我国居民的健康构成威胁,也影响着经济的发展。目前,主要的DKD防治手段包括血糖控制、血压控制以及生活方式管理。虽然肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)抑制剂可以降低白蛋白尿并改善肾功能,但一些研究发现RAS抑制剂不能完全阻止DKD的发展,特别是在血压正常且无蛋白尿的患者中。近年来,随着对DKD发病机制的深入理解,新型糖尿病治疗药物钠-葡萄糖共转运蛋白2(sodium-glucose cotransporter 2,SGLT-2)抑制剂在临床应用中显示出良好的疗效,其对肾功能的保护作用及分子机制逐渐成为研究热点。本文对SGLT-2抑制剂在DKD治疗中的研究进展加以综述。

1 控制血糖

钠-葡萄糖转运体(sodium-dependent glucose transporters,SGLTs)是一类膜转运蛋白,在肾脏和肠道中通过二次活性转运机制共同转运Na^+和葡萄糖,这种转运机制在维持血糖稳态和Na^+平衡方面具有重要作用。SGLTs主要包括两个亚型:SGLT1和SGLT2。SGLT2作为肾脏中最重要的葡萄糖转运蛋白,主要存在于肾小管的近曲小管S1和S2段。在健康人的肾脏中,大约90%的葡萄糖通过SGLT2进行重吸收。相比之下,SGLT1主要存在于肾小管的近曲小管S3段和远曲小管,负责剩下约10%的葡萄糖重吸收。多项研究表明[4],高葡萄糖浓度会导致肾脏氧化应激,从而诱发肾组织损伤。因此,降低血糖浓度可以对糖尿病肾病患者产生肾脏保护作用。在2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus,T2DM)中,高血糖诱导SGLT2的表达增加。这导致肾脏的近曲小管对葡萄糖的重吸收功

*通讯作者

能加强，从而使血糖水平进一步上升，并形成恶性循环。SGLT-2抑制剂通过抑制SGLT2活性来降低肾脏的葡萄糖重吸收，从而增加尿液中葡萄糖排放量，进而降低血糖水平。这种机制被称为增强尿糖排泄[5]。与大部分葡萄糖转运蛋白不同，SGLT2的表达主要局限于肾近端小管。因此，选择性抑制SGLT2仅对肾脏的葡萄糖重吸收产生影响，而对其他区域不产生作用。

研究表明，SGLT-2抑制剂能显著降低T2DM患者的糖化血红蛋白水平，这种效果是通过增加尿液中葡萄糖的排泄以及改善肾脏的高滤过状态来实现的[6]。此外，SGLT-2抑制剂也可能通过减少胰岛素需求和改善胰岛素抵抗等其他机制来降低血糖[7]。SGLT-2抑制剂只在血糖超过肾糖阈时发挥作用，当血糖水平较低时，其作用明显减弱。因此，SGLT-2抑制剂的临床应用通常具有较低的低血糖风险。

2 肾保护作用

DKD具有极其复杂的发病机制，虽然高血糖是其主要诱因，但疾病进程涉及多种共同作用的因素。SGLT-2的作用机制可能包括：改变血流动力学、降低蛋白尿、改善肾缺氧、调节脂代谢、降低血压、降低尿酸、以及减轻炎症和氧化应激等，这些机制为SGLT-2抑制剂在DKD治疗中的应用奠定了理论基础。多个大型临床试验，如EMPA-REG、CANVAS以及DECLARE-TIMI58等，在理论基础上证实了SGLT-2抑制剂的不仅具有肾脏保护效果，还能降低CKD的进展和重大心血管疾病事件的风险[8-10]。CREDENCE[11]是首个以肾脏硬终点作为主要复合终点的试验，结果显示，与安慰剂相比，卡格列净可降低包括ESRD、血清肌酐浓度倍增、肾脏或心血管死亡在内的主要复合终点风险，减少幅度高达30%。研究表明[12]，在标准治疗基础上，达格列净有效降低心衰恶化或心血管死亡导致的主要复合终点风险达18%，且在主要复合终点的各个组成部分中均呈现显著降低。基于先前的研究成果，2022年KDIGO指南[13]建议，对T2DM和CKD患者在eGFR≥20mL/(min•1.73m^2)时开始使用SGLT-2抑制剂。在耐受的情况下，应尽可能长时间进行SGLT-2抑制剂治疗，即使eGFR降至20mL/(min•1.73m^2)以下，也应继续使用，直至开始肾脏替代治疗。

2.1 改善肾脏血流动力学

高糖状态下，肾近端小管上皮细胞中SGLT2转运蛋白的表达增强，引起Na^+和葡萄糖的重吸收增多，通过管球反馈机制，引发入球动脉扩张以及出球动脉相对性收缩，进一步导致肾小球内的有效滤过压力增加[14]。同时，肾小球毛细血管的扩张和肾小球基底膜内出现结构异常和代谢紊乱，也会导致肾血流增加，从而促使肾小球形成高滤过状态。SGLT-2抑制剂阻止葡萄糖在近曲小管的重吸收，使得流过致密斑的葡萄糖浓度升高，维持管球反馈的稳定，减少肾小球内部压力，进而缓解肾小球的高滤过状况，为肾脏提供保护。Taro等[15]的研究纳入85名初始eGFR＜60mL/(min•1.73m^2)的T2DM患者，通过分析治疗前后eGFR变化发现SGLT-2抑制剂能显著降低eGFR的年下降率，且与治疗前的起始eGFR和白蛋白尿水平无关。Park等[16]研究发现，SGLT-2抑制剂组的eGFR每年的下降速度显著低于DPP-4抑制剂组，表明SGLT-2抑制剂在降低eGFR方面具有更好的效果。Matsuba等[17]研究发现，eGFR≥90组和60≤eGFR＜90组在长期使用伊格列净后，eGFR明显下降，而在eGFR＜60组中，伊格列净并未导致eGFR在104周内显著下降，表明伊格列净可在高eGFR患者中降低eGFR并纠正超滤，在低eGFR患者中产生长时间的肾脏保护作用。由此推论，eGFR在治疗初期显著下降后，并未以相同速度继续下降，而是缓慢下降，表现出对肾的长期保护作用。

2.2 降低蛋白尿

在DKD患者中，蛋白尿不仅是肾脏损伤的标志，同时也加速了肾脏功能的恶化。高血糖的环境下，肾小球基底膜受到损害以及滤过功能的改变，导致蛋白质从尿液中被滤出，形成蛋白尿。长期的蛋白尿可导致肾小管的病变，进一步恶化肾功能，最终可能演变为慢性肾衰竭。因此，对于糖尿病肾病患者来说，早期发现并控制蛋白尿至关重要。研究表明，与安慰剂相比，达格列净使T2DM合并CKD患者的蛋白尿减少35%，肾脏复合终点风险减少36%。此外，该药还增加了基线尿白蛋白水平较高患者的尿白蛋白阶段回归的可能性，并降低了基线尿白蛋白水平较低患者的尿白蛋白阶段进展的风险[18]。CREDENCE试验事后分析表明，卡格列净在26周内能显著降低T2DM和慢性肾病患者的尿蛋白水平。同时，当白蛋白尿降低30%时，主要肾脏结局、心力衰竭住院或心血管死亡的风

险也相应减小[19]。这些结果强调了在SGLT2抑制剂治疗过程中监测早期白蛋白尿变化对于评估T2DM合并CKD患者肾脏和心血管预后的重要性。

2.3 改善肾缺氧

由于肾小球滤过功能增加，导致肾小球内压力上升，进而引起肾小球血流量过度分散，影响肾血流动力学。同时，氧化应激损伤减弱组织对氧的有效利用，以及Na^+和葡萄糖重吸收增加，加重肾小管负担，最终导致肾缺氧。肾脏缺氧可能导致肾小管上皮细胞变性、足细胞功能减退，并进一步损害血管内皮，诱发炎症反应和动脉硬化。长期肾缺氧会导致氧化物积累，引发纤维化，进而加速DKD的进展。SGLT-2抑制剂有助于缓解肾小球高滤过状态，降低肾小球内压力，从而减少氧消耗，改善肾内毛细血管血流，有效降低肾缺氧损伤。最近研究还发现[20]，达格列净能降低与低氧环境相关的HIF-1α活性，从而缓解肾小管低氧状态，为SGLT2抑制剂改善肾缺氧提供了新的可能机制。

2.4 调节脂代谢

DKD中脂代谢紊乱的机制主要包括高血糖引起的胰岛素抵抗和脂肪组织产生的肥胖因子等，胰岛素抵抗导致其对脂细胞调控作用减弱，影响脂肪分解与储存，进而导致体内脂肪堆积[21]。肾脏中脂质的沉积加重肾损伤，同时加速肾功能恶化。脂代谢紊乱不仅影响正常代谢，还导致低血糖和心血管疾病风险增加。SGLT-2抑制剂通过改善胰岛素抵抗，从而减轻对脂肪合成的促进效果。此外，它还可能直接作用于脂肪组织，促进脂肪氧化并减缓脂质积累[22]。Mohammed等[23]研究发现，与对照组相比，达格列净通过改变伴糖尿病高血压小鼠肾脏细胞膜的脂质组成，以及减少尿液中外泌体的释放，从而调节脂代谢。

2.5 降低血压

高血压导致的持续血管压力会加速肾脏微血管损伤，进而导致肾功能衰退和心血管疾病的发生。SGLT-2抑制剂不仅增加尿液中的葡萄糖浓度，从而通过渗透作用促进水分排泄，还增加钠排泄，降低体内钠含量，减轻血管收缩作用，同时导致体内水分减少，通过这些作用降低血容量，进而降低血压。此外，一些研究发现[24]，SGLT-2抑制剂能改善血管内皮功能，如提高一氧化氮的生物利用性、减轻血管炎症及氧化应激，这些改变有助于血管扩张，从而降低血压。Bommel等[25]的研究发现，与格列齐特组相比，经过12周治疗后，达格列净能使收缩压降低8.5±11.4 mmHg，舒张压降低4.0±4.0 mmHg。Takashima等[26]的研究表明，在T2DM合并CKD患者中，卡格列净组的收缩压和舒张压均呈下降趋势，相较之下，常规治疗组的血压变化较小。

2.6 降低尿酸

尿酸可能通过多途径加重糖尿病患者的肾脏损害，如加速肾小球硬化、改变血流动力学、促进炎症反应与氧化应激，以及损害内皮功能。近期研究揭示了SGLT-2抑制剂促进尿酸排泄的潜在机制。首先，钠离子与尿酸共用URAT1转运蛋白，SGLT-2抑制剂使钠离子尿排量增加，从而竞争性地抑制尿酸重吸收。其次，SGLT-2抑制剂引起尿糖增加，进而激活SGLT2-血尿酸-GFR轴，抑制GLUT9介导的尿酸重吸收，促使尿酸排泄[27]。针对T2DM的Meta分析显示，与对照组相比，所有SGLT-2抑制剂都能有效降低尿酸水平，降低幅度从17.4μmol/L至45.8μmol/L不等。其中，恩格列净的效果最为显著[28]。Tanaka等[29]研究发现，在12周的治疗后，与对照组相比，伊格列净在降低血糖的同时，也使尿酸水平较基线降低了44.4μmol/L。此外，基线尿酸水平正常的患者在伊格列净组中血清尿酸水平也有所下降。这表明SGLT-2抑制剂可能有助于改善无高尿酸血症T2DM患者的肾功能。

2.7 抑制炎症和改善氧化应激

炎症反应与氧化应激相互作用并共同导致DKD的进展，许多炎症相关因子在DKD患者的肾组织中呈现高表达。NLRP3是一种在炎症反应中起关键作用的蛋白质，属于NLRP3炎性体的重要组成部分。Xu等[30]研究发现，达格列净通过激活AMPK的磷酸化下调NF-κB通路活性，间接抑制NLRP3炎性体的激活，显著减少肾炎症细胞因子以及趋化因子的表达，如TNF-α、MCP-1、IL-1β等。另有研究表明[31]，经过12周的治疗后，达格列净通过AMPK的磷酸化直接抑制NLRP3炎性体的激活，减轻炎症反应。氧化应激是指氧化代谢产生的活性氧分子（reactive oxygen species，ROS）与抗氧化系统之间的失衡，活性氧物质的产生可能会超过生物体抗氧化防护系统的清除能力，导致氧化损伤的发生。在高糖条件下，体内过量生成ROS，破

坏抗氧化系统，从而引发氧化应激的发生。Nitin等[32]的研究使用肾小管上皮细胞来探讨恩格列净对氧化应激及其相关机制的影响，结果表明，恩格列净通过抑制过氧化氢生成，减少过氧化物的产生，抑制高糖环境下RECK的损伤，以及减少肾脏近端小管上皮细胞的上皮间质转化和迁移等途径发挥减轻氧化应激的作用。

此外，SGLT-2抑制剂对肾的保护机制还包括：调节RAS、抑制肾小管上皮细胞凋亡和衰老、激活肾小球细胞自噬、抑制肾小管增生及纤维化等。

3 安全性

3.1 泌尿生殖道感染

相较于其它罕见但严重的不良反应，泌尿生殖道感染是SGLT-2抑制剂最常见的副作用[9]。在使用SGLT-2抑制剂期间，尿液中的葡萄糖浓度升高，细菌、真菌等病原微生物在此环境下容易繁殖，从而增加泌尿生殖系统感染的风险。一项回顾性的队列研究表明[33]，使用SGLT-2抑制剂治疗30天后，生殖道霉菌感染风险增加2.47倍。在一项关于SGLT-2抑制剂的疗效和安全性的Meta分析中表明，使用这类抑制剂会显著增加生殖器感染的风险，但并未增加尿路感染风险，而恩格列净可能具有较好的安全性[34]。

3.2 酮症酸中毒（diabetic ketoacidosis，DKA）

SGLT-2抑制剂通过降低血糖降低细胞对胰岛素的依赖，从而有助于减轻胰岛β细胞负担和降低胰岛素释放需求。作为降血糖的关键激素，胰岛素水平降低会增强脂解过程，释放更多游离脂肪酸，这些游离脂肪酸被肝脏吸收并在线粒体中经过β-氧化生成酮体[35]。尽管酮体生成的增加被认为有助于SGLT-2抑制剂的肾脏和心脏保护作用，但同时也增加了DKA的风险[36]。通过分析FDA不良事件报告系统数据，显示T2DM患者使用SGLT-2抑制剂比DPP-4抑制剂的DKA风险高7倍，且71%病例为正常血糖酮症酸中毒[37]。目前，SGLT-2抑制剂因独立于胰岛素的降糖机制，不仅应用于T2DM，还作为T1DM辅助药物。研究表明[38]，与T2DM相比，T1DM患者在使用SGLT-2抑制剂后发生DKA的风险略有增加。

此外，我们还需要关注SGLT-2抑制剂可能产生的其他不良反应。研究显示[39]，T2DM患者使用SGLT-2抑制剂并未导致静脉血栓栓塞风险的增加。一项纳入112项随机试验的Meta分析表明，尽管SGLT-2抑制剂增加了体内的液体丢失，但降低了T2DM患者的急性肾损伤（acute kidney injury, AKI）风险[40]。因此，尽管SGLT-2抑制剂的安全性较好，但我们仍然需要在真实世界环境中进行更深入的评估，以全面了解其潜在的不良反应，同时要做好预防措施来规避风险。

4 结语

SGLT-2抑制剂凭借其显著的降糖特性在糖尿病治疗中占据重要地位。同时，SGLT-2抑制剂在肾脏保护方面具有多重作用，包括改善肾脏血流动力学、降低蛋白尿、缓解肾缺氧、调节脂肪代谢、减少血压、降低尿酸、抑制肾炎症以及改善氧化应激等，因此，其在DKD治疗中的应用价值受到了广泛关注。然而，我们也需关注SGLT-2抑制剂可能带来的不良反应，如泌尿生殖道感染和DKA。虽然SGLT-2抑制剂在肾脏保护方面展示出巨大潜力，但我们仍需深入研究其确切机制，以便更好地指导临床应用。

参考文献

[1] Sun H, Saeedi P, Karuranga S, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2022, 183: 109119.

[2] Ruiz-ortega M, Rodrigues-diez RR, Lavoz C, et al. Special Issue "Diabetic Nephropathy: Diagnosis, Prevention and Treatment"[J]. J Clin Med, 2020, 9(3): 813.

[3] Gbd Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017[J]. Lancet, 2020, 395(10225): 709-733.

[4] Almatroodi SA, Alnuqaydan AM, Babiker AY, et al. 6-Gingerol, a Bioactive Compound of Ginger Attenuates Renal Damage in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats by Regulating the Oxidative Stress and Inflammation[J]. Pharmaceutics, 2021, 13(3): 317.

[5] Saisho Y. SGLT2 Inhibitors: The Star in the Treatment of Type 2 Diabetes?[J]. Diseases, 2020, 8(2): 14.

[6] Hopf M, Kloos C, Wolf G, et al. Effectiveness and Safety of SGLT2 Inhibitors in Clinical Routine Treatment of Patients with Diabetes Mellitus Type 2[J]. J Clin Med, 2021, 10(4): 571.

[7] Asahara SI, Ogawa W. SGLT2 inhibitors and protection against pancreatic beta cell failure[J]. Diabetol Int, 2018, 10(1): 1-2.

[8] Cherney DZI, Zinman B, Inzucchi SE, et al. Effects of

empagliflozin on the urinary albumin-to-creatinine ratio in patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease: an exploratory analysis from the EMPA-REG OUTCOME randomised, placebo-controlled trial[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2017, 5(8): 610-621.

[9] Carbone S, Dixon DL. The CANVAS Program: implications of canagliflozin on reducing cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Cardiovasc Diabetol, 2019, 18(1): 64.

[10] Mosenzon O, Wiviott SD, Cahn A, et al. Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: an analysis from the DECLARE-TIMI 58 randomised trial[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2019, 7(8): 606-617.

[11] Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy[J]. N Engl J Med, 2019, 380(24): 2295-2306.

[12] Solomon SD, Mcmurray JJV, Claggett B, et al. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction[J]. N Engl J Med, 2022, 387(12): 1089-1098.

[13] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease[J]. Kidney Int, 2022, 102(5S): S1-S127.

[14] Ott C, Jung S, Korn M, et al. Renal hemodynamic effects differ between antidiabetic combination strategies: randomized controlled clinical trial comparing empagliflozin/ linagliptin with metformin/insulin glargine[J]. Cardiovasc Diabetol, 2021, 20(1): 178.

[15] Hirai T, Kitada M, Monno I, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in type 2 diabetes patients with renal function impairment slow the annual renal function decline, in a real clinical practice[J]. J Diabetes Investig, 2021, 12(9): 1577-1585.

[16] Park G, Choi B, Kang S, et al. Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors Could Help Delay Renal Impairment in Patients with Type 2 Diabetes: A Real-World Clinical Setting[J]. J Clin Med, 2022, 11(18): 5259.

[17] Matsuba I, Kawata T, Iemitsu K, et al. Effects of ipragliflozin on the development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: An analysis from a multicenter prospective intervention study[J]. J Diabetes Investig, 2020, 11(5): 1248-1257.

[18] Jongs N, Greene T, Chertow GM, et al. Effect of dapagliflozin on urinary albumin excretion in patients with chronic kidney disease with and without type 2 diabetes: a prespecified analysis from the DAPA-CKD Trial[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2021, 9(11): 755-766.

[19] Oshima M, Neuen BL, Li J, et al. Early Change in Albuminuria with Canagliflozin Predicts Kidney and Cardiovascular Outcomes: A PostHoc Analysis from the CREDENCE Trial[J]. J Am Soc Nephrol, 2020, 31(12): 2925-2936.

[20] Hodrea J, Balogh DB, Hosszu A, et al. Reduced O-GlcNAcylation and tubular hypoxia contribute to the antifibrotic effect of SGLT2 inhibitor dapagliflozin in the diabetic kidney[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2020, 318(4): F1017-F1029.

[21] Wang XX, Levi J, Luo Y, et al. SGLT2 Protein Expression Is Increased in Human Diabetic Nephropathy: SGLT2 PROTEIN INHIBITION DECREASES RENAL LIPID ACCUMULATION, INFLAMMATION, AND THE DEVELOPMENT OF NEPHROPATHY IN DIABETIC MICE[J]. J Biol Chem, 2017, 292(13): 5335-5348.

[22] Zhang Z, Ni L, Zhang L, et al. Empagliflozin Regulates the AdipoR1/p-AMPK/p-ACC Pathway to Alleviate Lipid Deposition in Diabetic Nephropathy[J]. Diabetes Metab Syndr Obes, 2021, 14: 227-240.

[23] Gholam MF, Liu LP, Searcy LA, et al. Dapagliflozin Treatment Augments Bioactive Phosphatidylethanolamine Concentrations in Kidney Cortex Membrane Fractions of Hypertensive Diabetic db/db Mice and Alters the Density of Lipid Rafts in Mouse Proximal Tubule Cells[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(2): 1408.

[24] Zhou Y, Tai S, Zhang N, et al. Dapagliflozin prevents oxidative stress-induced endothelial dysfunction via sirtuin 1 activation[J]. Biomed Pharmacother, 2023, 165: 115213.

[25] van Bommel EJM, Muskiet MHA, van Baar MJB, et al. The renal hemodynamic effects of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin are caused by post-glomerular vasodilatation rather than pre-glomerular vasoconstriction in metformin-treated patients with type 2 diabetes in the randomized, double-blind RED trial [J]. Kidney Int, 2020, 97(1):202-212.

[26] Takashima H, Yoshida Y, Nagura C, et al. Renoprotective effects of canagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 inhibitor, in type 2 diabetes patients with chronic kidney disease: A randomized open-label prospective trial[J]. Diab Vasc Dis Res, 2018, 15(5): 469-472.

[27] Chino Y, Samukawa Y, Sakai S, et al. SGLT2 inhibitor lowers serum uric acid through alteration of uric acid transport activity in renal tubule by increased glycosuria[J]. Biopharm Drug Dispos, 2014, 35(7): 391-404.

[28] 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.

[29] Tanaka M, Yamakage H, Inoue T, et al. Beneficial Effects of Ipragliflozin on the Renal Function and Serum Uric Acid Levels in Japanese Patients with Type 2 Diabetes: A Randomized, 12-week, Open-label, Active-controlled Trial[J]. Intern Med, 2020, 59(5): 601-609.

[30] 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.

[31] Birnbaum Y, Chen H, Tran D, et al. Ticagrelor and Dapagliflozin Have Additive Effects in Ameliorating Diabetic Nephropathy in Mice with Type-2 Diabetes Mellitus[J]. Cardiovasc Drugs Ther, 2022, 36(5): 829-840.

[32] Das NA, Carpenter AJ, Belenchia A, et al. Empagliflozin reduces high glucose-induced oxidative stress and miR-21-dependent TRAF3IP2 induction and RECK suppression, and inhibits human renal proximal tubular epithelial cell migration and epithelial-to-mesenchymal transition[J]. Cell Signal, 2020, 68: 109506.

[33] Lega IC, Bronskill SE, Campitelli MA, et al. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and risk of genital mycotic and urinary tract infection: A population-based study of older women and men with diabetes[J]. Diabetes Obes Metab, 2019, 21(11): 2394-2404.

[34] Toyama T, Neuen BL, Jun M, et al. Effect of SGLT2 inhibitors on cardiovascular, renal and safety outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis[J]. Diabetes Obes Metab, 2019, 21(5): 1237-1250.

[35] Herring RA, Shojaee-moradie F, Garesse R, et al. Metabolic Effects of an SGLT2 Inhibitor (Dapagliflozin) During a Period of Acute Insulin Withdrawal and Development of Ketoacidosis in People With Type 1 Diabetes[J]. Diabetes Care, 2020, 43(9): 2128-2136.

[36] Tomita I, Kume S, Sugahara S, et al. SGLT2 Inhibition Mediates Protection from Diabetic Kidney Disease by Promoting Ketone Body-Induced mTORC1 Inhibition[J]. Cell Metab, 2020, 32(3): 404-419.e6.

[37] Blau JE, Tella SH, Taylor SI, et al. Ketoacidosis associated with SGLT2 inhibitor treatment: Analysis of FAERS data[J]. Diabetes Metab Res Rev, 2017, 33(8): 10.

[38] Horii T, Oikawa Y, Atsuda K, et al. On-label use of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors might increase the risk of diabetic ketoacidosis in patients with type 1 diabetes[J]. J Diabetes Investig, 2021, 12(9): 1586-1593.

[39] Aloe S, Filliter C, Salmasi S, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and the risk of venous thromboembolism: A population-based cohort study[J]. Br J Clin Pharmacol, 2023, 89(9): 2902-2914.

[40] Menne J, Dumann E, Haller H, et al. Acute kidney injury and adverse renal events in patients receiving SGLT2-inhibitors: A systematic review and meta-analysis[J]. PLoS Med, 2019, 16(12): e1002983.

(收稿日期:2023-09-08)

长链非编码RNA00649的研究进展

王锦玉[1],贾依晗[1],张 芳[2],王 卯[3],陈 健[1*]

(1.承德医学院附属医院消化内科,河北承德 067000;2.承德医学院附属医院康复科;3.承德医学院附属医院放射科)

关键词: 长链非编码RNA00649;癌症;SGLT-2抑制剂;肾保护

中图分类号: R730.231 **文献标志码:** A **文章编号:** 1004-6879(2024)03-0244-05

在全球范围内,2020年约有1930万新增癌症病例和近1000万因癌症死亡的病例,其中肺癌仍然占癌症死亡病例的死亡原因的首位,其次是结直肠癌、肝癌、胃癌和女性乳腺癌。研究证明,癌症的发生率和死亡率与性别、地区及癌症种类相关[1]。在中国,癌症发病率和死亡率攀升,截止2015年,癌症成为疾病中的主要死亡原因[2]。随着科技

* 通讯作者