

包括手术切除、放疗、免疫治疗、姑息性化疗及局部消融治疗转移等,这些治疗手段虽能在一定程度上缓解病人的痛苦,但并不能提高患者的预后生存期,结直肠癌患者的死亡率仍旧居高不下。因此,寻找有效的预防和治疗手段成为了当前结直肠癌研究工作的重点。近年来,分子靶向治疗成为肿瘤研究中的热点。分子靶向治疗是指利用药物或者其他物质靶向特定分子来阻断癌细胞的生长、进展和转移,其中某些与癌症相关的经典基因均可作为靶向治疗的切入点进行广泛的研究,而他们调控恶性肿瘤的进展往往需要通过一些相关的信号通路,因此,有关结直肠癌信号通路方面的研究也极具价值。

1 结直肠癌中常见的信号通路

1.1 JAK-STAT3信号通路

在人体中,信号转导和转录激活因子家族(STAT)有7个成员,其中研究最为广泛的是STAT3。在数多的癌症中,STAT3被认为是一种原癌基因,它的激活导致了细胞的恶性增殖以及血管的生成,因此被很多学者认为是一个开发抗癌治疗药物的潜在靶点^[1]。在结直肠癌中,由STAT3介导的通路主要为JAK/STAT3通路,是癌症中经典的信号通路,与结直肠癌细胞的增殖、转移密切相关。此外,STAT蛋白对决定肿瘤微环境中的免疫反应是促进还是抑制肿瘤发生起着关键作用。有研究表明^[2],在结直肠癌中,JAK/STAT3通路多受到炎症因子如IL-6和INF- α 的调控,这些炎症因子可以通过JAK/STAT3信号通路影响炎症微环境中结直肠癌细胞的行为。当机体受到慢性炎症因子的刺激时,STAT3信号持续激活,肿瘤细胞的增殖和侵袭能力增强,而发挥抗肿瘤作用的免疫反应会受到炎症微环境的抑制,朝着恶性的方向发展。

1.2 PI3K-Akt信号通路

PI3K/AKT信号通路是一个细胞中经典的信号通路,它是一条由磷脂酰肌醇3羟基的脂类激酶活性的分子PI3K及下游AKT组成,主要受到肿瘤抑制基因PTEN的调控^[3]。研究发现,在胰腺癌^[4]、肝癌^[5]、胃肠道肿瘤^[6]的发生发展过程中,PI3K/AKT信号通路存在着异常激活的现象,并参与调控了肿瘤细胞粘附、存活、转化和胞外基质降解等过程。在结直肠癌中,非编码RNA常通过PI3K/AKT/mTOR信号通路来调控肿瘤的转移和粘附。mi-RNA在人类结直肠癌中被认为是抑癌基因,它可以通过降低

AKT中色氨酸第473号位点的磷酸化水平而灭活PI3K/AKT信号通路,导致上皮-充质细胞转化过程(EMT))的逆转。同时,mi-RNA也可以通过提高PTEN水平,降低p-PI3K和p-AKT的蛋白水平,导致癌细胞增殖减少,凋亡增多^[7]。

1.3 Hippo信号通路

Hippo信号通路是在黑腹果蝇中发现的一条高度保守的信号传导通路,目前发现该通路在肿瘤中发挥抑制作用。Hippo信号通路主要由三部分组成:激酶级联反应链、转录共激活因子和DNA结合伴侣,在哺乳动物体内主要的组成为LATS1/2、MST1/2和YAP/TAZ^[8]。在结直肠癌中,Hippo-LATS1/2-YAP/TAZ可靶向下游TEAD1来调控癌细胞的进展。有研究报道^[9],在结直肠癌中,mi-RNA可以通过抑制LATS2来抑制Hippo通路的激活,同时,该过程会增加YAP1入核并转录辅激活TEAD1来上调HIF1A的表达,最终促进结直肠癌细胞的糖酵解过程,以及细胞的增殖、侵袭、迁移和血管生成。Wang等^[10]发现,在结直肠癌细胞系RKO和HRT-18中,PPI能激活Hippo信号通路并诱导结直肠癌细胞自噬,其机制可能为YAP转录活性被PPI抑制,导致Bcl-2的表达降低,最终诱导结直肠细胞自噬的发生。

1.4 Notch1信号通路

Notch基因是在研究果蝇翅眼及刚毛性状时所发现的,该基因的突变会导致果蝇翅膀出现缺口(Notch)而由此得名,随着研究的深入,发现其广泛表达于各类物种中,参与细胞的增殖、分化以及细胞内各项生理活动^[11]。在结直肠癌中,Notch1信号通路在EMT过程中发挥着重要的作用。在炎症诱导的癌变中,MMP9的活化可以导致Notch1的激活,从而对Slug和Snail发挥直接调控作用,导致E-cadherin的改变,促进EMT过程的发生^[12]。此外,配体Jagged-1和受体Notch1的结合被认为可以诱导类似的间充质转化,这表明Jagged-1介导的Notch1信号激活在诱导EMT过程中扮演着重要的角色^[13]。

1.5 TGF- β 信号通路

TGF- β 是一类存在于多个细胞通路中的多细胞转导因子,几乎人体中所有的细胞活动都可以受到该因子的调控。在肿瘤组织中,TGF- β 信号通路具有双重性和多向性;在健康细胞和早期癌细胞中,该信号通路具有肿瘤的抑制功能,包括细胞周期阻滞和抑制凋亡。而在晚期

癌症中,它可以促进肿瘤的发生发展以及细胞的侵袭性转移;在结直肠癌中,TGF- β 信号通路可以通过调节微环境中免疫细胞的功能来调控肿瘤细胞的发展进程。有研究表明^[14],结直肠癌组织中活性TGF- β 的数量高于正常的癌旁组织。TGF- β 可以促进Th17细胞的分化,而Th17细胞又可通过分泌IL22和调控自然杀伤细胞的活性来影响肿瘤发展,因此,TGF- β 信号通路可以通过间接调控作用来控制肿瘤的发展。同时,TGF- β 信号通路下游的Smad蛋白在结直肠癌的发展中也起到了重要的作用。Zhang等^[15]研究发现,TGF- β /Smad信号通路能够抑制结直肠癌细胞和小鼠体内结直肠癌的进展和转移,并且发现Smad4的缺失可能是TGF- β 从肿瘤抑制因子向肿瘤促进因子功能转变的基础。Li等^[16]通过基因测序发现,Smad7中频编码体rs3764482与中国人结直肠癌患病风险具有相关性,突变体可以通过阻碍下游基因的激活来阻断TGF- β 信号通路发挥其抑癌功能,而使结直肠癌细胞过度增殖,促进发病过程。

1.6 Wnt信号通路

Wnt蛋白是连环蛋白家族中的一员,其介导的信号通路在癌症和胚胎发育中较为多见,但是也参与正常的生命活动。Wnt蛋白在哺乳动物体内主要通过以下三种途径进行传导,即Wnt/ β -catenin信号通路、Wnt/ Ca^{2+} 信号通路及Wnt/平面细胞极性通路(Wnt/PCP)。其中,经典的信号通路为Wnt/ β -catenin信号通路,其余两种为非经典的Wnt信号通路^[17]。经典的Wnt信号通路在结直肠癌的发生发展中起着关键作用,同时也是最具有代表性的信号通路之一^[18]。APC的缺失是Wnt信号在结直肠癌中激活的主要驱动因素之一。有学者通过CRISPR/Cas9技术对APC进行基因组编辑,在离体的人类肠道器官中模拟结直肠癌的发生过程,发现APC不同位点的突变可以导致典型Wnt通路不同程度的激活,并与大肠内特征性的肿瘤位置相关^[19]。并且有相关文献报道称,APC也可以通过自噬来干扰肠道疾病的发生发展^[20]。在正常人的肠道中,干细胞在肠隐窝处产生过度增殖细胞,并从肠隐窝底逐步向肠隐窝顶部上移。而Wnt通路的激活也发生在肠隐窝,因此,Wnt通路的激活影响肠肿瘤干细胞的环境平衡而诱导其过度增生也是肿瘤发生的一个基础^[21]。目前对非经典Wnt信号通路在结直肠癌中的研究较少,只发

现该通路多与肿瘤细胞极性和迁移有关^[22]。

1.7 Hedgehog信号通路

Hedgehog信号通路首次在果蝇中被发现,该信号通路由配体、受体、转录因子三部分组成,通过信号级联反应发挥生物学效应^[23]。哺乳动物中的配体有Shh、Indian Hedgehog、Desert Hedgehog,受体有两种,分别为Ptch1和Ptch2;转录因子主要有Gli1、Gli2和Gli3三种类型,Gli1主要起到激活作用,而Gli2和Gli3既可以激活又可以抑制下游基因的转录^[24]。在结直肠癌中,Hedgehog信号通路可能通过Shh-Gli1途径参与肿瘤的发生发展。Rallis^[25]在研究中发现,94.2%的结直肠肿瘤中存在Shh过表达的情况,并且在临床回顾性分析中显示,Shh的过表达与结直肠癌患者较差的总生存期和无疾病生存期相关。

2 相关信号通路抑制剂对结直肠癌的治疗

2.1 PI3K/AKT/mTOR信号通路抑制剂的应用

PI3K/AKT/mTOR通路的抑制剂主要分为四类,即PI3K抑制剂、AKT抑制剂、mTOR抑制剂和双重mTOR/PI3K抑制剂,其中研究比较广泛的有PI3K的抑制剂ZSTK-474、LY294002和AKT的抑制剂MK-2206。ZSTK-474是一种能够特异性抑制PI3K分子的人工合成新型抑制剂,目前已经发现ZSTK-474在治疗肺癌和乳腺癌方面有很好的疗效^[26-28]。有研究表明^[29],PI3K抑制剂可以通过抑制结直肠癌细胞中PI3K和AKT的表达来抑制结直肠癌细胞的增殖、侵袭和转移,且具有较强的浓度依赖性。在临床治疗中,AKT的抑制剂MK-2206作为一种靶向药物常与放疗药物联合作用,且通常具有较好的疗效^[30]。

2.2 Wnt信号通路抑制剂的应用

在目前的研究中,通过Wnt/ β -catenin信号通路阻碍结直肠肿瘤的发展的药物主要有天然化合物,如姜黄素、白藜芦醇,以及降低复合体活性的小分子抑制剂,如XAV939等^[31]。其中,对小分子药物类抑制剂研究较为广泛。小分子抑制剂通过作用于Wnt通路上的关键蛋白来抑制通路的传导,主要有GSK-3 β 特异性抑制剂LZT-106、Tankyrase的抑制剂XAV939。在结直肠癌中,Wnt通路失调或降低该通路的活性可以增加细胞对化疗药物的反应。XAV939单独作用可以降低 β -catenin和HES1的水平,但是对细胞活力的影响甚微。而当XAV939与5-FU联合作用于结直肠癌细胞HCT-116时,可显著增加5-FU诱导的结

直肠癌细胞凋亡,但这种作用具有细胞系依赖性,并不对所有的结直肠癌细胞都适用^[32]。LZT-106是一种新型的激酶抑制剂,能够结合CDK9发挥对GSK-3 β 信号通路的靶向抑制作用。有研究发现^[33],在评估LZT-106抗癌活性广度的实验中,结直肠癌细胞系对LZT-106的敏感性更高,其中RKO、HCT-116和HT-29细胞系表现更为突出,并且LZT-106在小鼠异种移植瘤模型中也能显著抑制肿瘤生长,毒性极小。因此,LZT-106是一种对结直肠癌治疗颇具前景的药物。

2.3 Notch1信号通路抑制剂的应用

Notch不仅在结直肠癌中发挥着重要的作用,同时在维持正常肠上皮细胞功能中也起着关键作用,因此,简单的Notch通路抑制剂会无差别地损害各类细胞,并影响正常生命活动的正常进行。针对此缺点,在目前的靶向研究中,常用的Notch抑制剂主要有以下几种^[34]: γ -分泌酶抑制剂(GSIs)、 γ -分泌调节剂(GSM)、ADAM抑制剂、Notch糖基化调节剂、治疗性微小RNA。ZLDI-8是ADAM17的抑制剂,有研究发现,ZLDI-8能够抑制Notch靶基因的表达,此外,ZLDI-8下调参与了抗凋亡和耐药的Survivin蛋白水平,而Notch1的过表达也下调了Survivin的蛋白水平,这说明ZLDI-8通过抑制Notch通路抑制结直肠癌细胞的增殖。同时,有研究发现^[35],ZLDI-8还可以增强结直肠癌细胞对5-FU的敏感性,这可能是通过抑制Notch通路和抑制EMT过程而导致的。除上述药物之外,还有一些天然化合物也可以通过Notch信号通路的传导来治疗结直肠癌。有研究表明^[36],低剂量的铁皮石斛联合放射治疗能够靶向抑制结直肠癌细胞的增殖能力和抑制Notch1信号通路,增加癌细胞对放射治疗的敏感性,并且这一点也在体内实验中得到了验证。

2.4 Hedgehog信号通路抑制剂的应用

Hedgehog信号通路的抑制剂目前已发现的有50余种,可以作用于Hedgehog通路上的不同位点。这些抑制剂分别有Hh配体抑制剂、Smo拮抗剂、Gli抑制剂、非典型蛋白激酶抑制剂和磷酸二酯酶抑制剂^[37],其中有一些抑制剂如GDC-0449(vismodegib)和sonidegib已被开发用于癌症治疗。对于一些难治性或者晚期癌症患者来说,这些药物的应用是一种很有前途的癌症治疗方法。Smo类拮抗剂是目前研究的热点,其中vismodegib已被FDA批准用

于基底细胞癌的治疗中^[38]。有研究发现^[39],vismodegib能够有效抑制结直肠癌细胞增殖和异种移植瘤生长,并且这种抑制作用在与JMJD2D的抑制剂和阿司匹林联合作用时更显著。

3 结语

在近些年有关结直肠癌的研究中往往也伴随着相关信号通路的研究,常见的参与结直肠癌发展的信号通路有JAK/STAT信号通路、PI3K/AKT信号通路、Notch信号通路等,这些通路中关键因子的表达失调往往伴随着肿瘤的发生发展,因此,这些表达异常的因子具有作为早期结直肠癌诊断标志物的潜力,其上游调控关键因子转录的基因与下游调控各种细胞生物学功能的基因也可以作为肿瘤治疗靶点进行深入研究。信号通路抑制剂就是一类可抑制信号通路上某一特定分子活性的小分子药物,目前已有PI3K/AKT通路抑制剂、Notch抑制剂、Wnt抑制剂被发现可抑制结直肠癌细胞的生长活力,并诱导其凋亡和周期阻滞,但有关研究并未能阐明其具体机制,且通路抑制剂也尚未投入到临床转化应用中。未来的研究应尝试寻找信号通路之间的相互关联,并将信号通路抑制剂的研究转化到临床实验中。

参考文献

- [1] Aziz MA, Sarwar MS, Akter T, et al. Polyphenolic molecules targeting STAT3 pathway for the treatment of cancer[J]. Life Sci, 2021, 1(268): 118999.
- [2] Wang SW, Sun YM. The IL-6/JAK/STAT3 pathway: potential therapeutic strategies in treating colorectal cancer (Review)[J]. Int J Oncol, 2014, 44(4): 1032-1040.
- [3] Li X, Wen D, Li X, et al. Identification of an Immune Signature Predicting Prognosis Risk and Lymphocyte Infiltration in Colon Cancer[J]. Front Immunol, 2020, 11: 1678.
- [4] Wang S, Lei Y, Cai Z, et al. Girdin regulates the proliferation and apoptosis of pancreatic cancer cells via the PI3K/Akt signalling pathway[J]. Oncol Rep, 2018, 40(2): 599-608.
- [5] Lin Q, Ling YB, Chen JW, et al. Circular RNA circCDK13 suppresses cell proliferation, migration and invasion by modulating the JAK/STAT and PI3K/AKT pathways in liver cancer[J]. Int J Oncol, 2018, 53(1): 246-256.
- [6] Yao H, Su S, Xia D, et al. F-box and leucine-rich repeat protein 5 promotes colon cancer progression by modulating PTEN/PI3K/AKT signaling pathway[J]. Biomed Pharmacother, 2018, 107:

- 1712-1719.
- [7] Takeda T, Yamamoto Y, Tsubaki M, et al. PI3K/Akt/YAP signaling promotes migration and invasion of DLD-1 colorectal cancer cells[J]. *Oncol Lett*, 2022, 23(4): 106.
- [8] Wang L, Choi K, Su T, et al. Multiphase coalescence mediates Hippo pathway activation [J]. *Cell*, 2022, 185(23): 4376-4393.
- [9] Moafian Z, Maghrouni A, Soltani A, et al. Cross-talk between non-coding RNAs and PI3K/AKT/mTOR pathway in colorectal cancer[J]. *Mol Biol Rep*, 2021,48(5): 4797-4811.
- [10] Wang Y, Xu X, Maglic D, et al. Comprehensive Molecular Characterization of the Hippo Signaling Pathway in Cancer[J]. *Cell Rep*, 2018, 25(5): 1304-1317.
- [11] Sun Z, Zhang Q, Yuan W, et al. MiR-103a-3p promotes tumour glycolysis in colorectal cancer via hippo/YAP1/HIF1A axis[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2020, 39(1): 250.
- [12] Ren C, Yao Y, Han R, et al. Cerebral ischemia induces angiogenesis in the peri-infarct regions via Notch1 signaling activation[J]. *Exp Neurol*, 2018, 304: 30-40.
- [13] Pal D, Tyagi A, Chandrasekaran B, et al. Suppression of Notch1 and AKT mediated epithelial to mesenchymal transition by Verrucarin J in metastatic colon cancer[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(8): 798.
- [14] Perez LG, Kempinski J, McGee HM, et al. TGF- β signaling in Th17 cells promotes IL-22 production and colitis-associated colon cancer[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 2608.
- [15] Zhang B, Halder SK, Kashikar ND, et al. Antimetastatic role of Smad4 signaling in colorectal cancer[J]. *Gastroenterology*, 2010, 138(3): 969-980.
- [16] Li J, Zou L, Zhou Y, et al. A low-frequency variant in SMAD7 modulates TGF- β signaling and confers risk for colorectal cancer in Chinese population[J]. *Mol Carcinog*, 2017, 56(7): 1798-1807.
- [17] Tewari D, Bawari S, Sharma S, et al. Targeting the crosstalk between canonical Wnt/ β -catenin and inflammatory signaling cascades: A novel strategy for cancer prevention and therapy[J]. *Pharmacol Ther*, 2021, 227: 107876.
- [18] Foerster EG, Mukherjee T, Cabral-Fernandes L, et al. How autophagy controls the intestinal epithelial barrier[J]. *Autophagy*, 2022, 18(1): 86-103.
- [19] Zhang W, Ruan X, Li Y Z, et al. KDM1A promotes thyroid cancer progression and maintains stemness through the Wnt/ β -catenin signaling pathway[J]. *Theranostics*, 2022, 12(4): 1500-1517.
- [20] Neiheisel A, Kaur M, Ma N, et al. Wnt pathway modulators in cancer therapeutics: An update on completed and ongoing clinical trials[J]. *Int J Cancer*, 2022, 150(5): 727-740.
- [21] Zhang W, Ruan X, Li Y, et al. KDM1A promotes thyroid cancer progression and maintains stemness through the Wnt/ β -catenin signaling pathway[J]. *Theranostics*, 2022, 12(4): 1500-1517.
- [22] Neiheisel A, Kaur M, Ma N, et al. Wnt pathway modulators in cancer therapeutics: An update on completed and ongoing clinical trials[J]. *Int J Cancer*, 2022, 150(5): 727-740.
- [23] Jiang J. Hedgehog signaling mechanism and role in cancer[J]. *Semin Cancer Biol*, 2022, 85: 107-122.
- [24] Niyaz M, Khan MS, Mudassar S. Hedgehog Signaling: An Achilles' Heel in Cancer[J]. *Transl Oncol*, 2019, 12(10): 1334-1344.
- [25] Rallis G, Koletsis T, Saridaki Z, et al. Association of Notch and Hedgehog Pathway Activation With Prognosis in Early-stage Colorectal Cancer[J]. *Anticancer Res*, 2019, 39(4): 2129-2138.
- [26] Liu XL, Zhang XT, Meng J, et al. ING5 knockdown enhances migration and invasion of lung cancer cells by inducing EMT via EGFR/PI3K/Akt and IL-6/STAT3 signaling pathways[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(33): 54265-54276.
- [27] Wang Y, Liu J, Qiu Y, et al. ZSTK474, a specific class I phosphatidylinositol 3-kinase inhibitor, induces G1 arrest and autophagy in human breast cancer MCF-7 cells[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(15): 19897-909.
- [28] 李东, 朱长利, 王玉峰. PI3K抑制剂ZSTK-474对结直肠癌细胞增殖和侵袭的影响[J]. *现代肿瘤医学*, 2020, 28(4): 548-552.
- [29] Zhu L, Derijard B, Chakrabandhu K, et al. Synergism of PI3K/Akt inhibition and Fas activation on colon cancer cell death[J]. *Cancer Lett*, 2014, 354(2): 355-64.
- [30] Molife LR, Yan L, Vitfell-Rasmussen J, et al. Phase 1 trial of the oral AKT inhibitor MK-2206 plus carboplatin/paclitaxel, docetaxel, or erlotinib in patients with advanced solid tumors[J]. *J Hematol Oncol*, 2014, 7: 1.
- [31] Cheng X, Xu X, Chen D, et al. Therapeutic potential of targeting the Wnt/ β -catenin signaling pathway in colorectal cancer[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 110: 473-481.
- [32] Kukcinaviciute E, Jonusiene V, Sasnauskiene A, et al. Significance of Notch and Wnt signaling for chemoresistance of colorectal cancer cells HCT116[J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(7): 5913-5920.
- [33] Yu Z, Du J, Zhao Y, et al. A novel kinase inhibitor, LZT-106, downregulates Mcl-1 and sensitizes colorectal cancer cells to BH3 mimetic ABT-199 by targeting CDK9 and GSK-3 β signaling[J].

- 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-Seguín 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