



· 综 述 ·

达格列净的临床应用研究进展

黄秋菊 (柳州市人民医院 广西柳州 545006)

摘要: 达格列净 (SGLT2 抑制剂) 是新型降糖药, 它通过抑制表达于肾小球近曲小管的 SGLT2, 抑制近曲肾小管葡萄糖的重吸收而使葡萄糖从尿液排出, 减少肾脏的葡萄糖重吸收, 从而降低血糖水平。达格列净在降糖、减重、降压、降尿酸方面均有出色表现, 不良反应为低血糖、泌尿系感染等。

关键词: 达格列净 作用 不良反应

中图分类号: R977.15 **文献标识码:** A **文章编号:** 1009-5187 (2018) 11-306-03

作为欧洲药品管理局 EMA、美国食品药品监督管理局 FDA 批准上市并使用的最新一代降糖药, SGLT2 抑制剂近几年来在糖尿病治疗领域的使用可谓风生水起, 达格列净是其中成员之一, 现将其作用及不良反应作一综述。

根据国际糖尿病联盟数据显示, 2012 年有 480 万人死于糖尿病, 2030 年全球患病人数预计达 5.52 亿, 且患病率逐年递增^[1]。目前, 我国已成为全球糖尿病患病人数第一大国, 全球每 3 例糖尿病就有 1 例在中国。据统计, 我国糖尿病和糖尿病前期患病人群分别高达 1 亿和 4 亿^[2]。血糖控制不佳, 常见的急性并发症有糖尿病非酮症高渗性昏迷、糖尿病酮症酸中毒、乳酸性酸中毒等。慢性并发症有糖尿病大血管病变如心脏病、高血压、脑血管及下肢血管病变, 微血管病变为糖尿病周围神经病变、糖尿病肾病、糖尿病视网膜病变等, 对人们的生活质量影响极大, 虽然目前的降糖药种类多, 如双胍类、磺脲类、噻唑烷二酮类、糖苷酶抑制剂、GLP-1 受体激动剂、二肽基肽酶-4 抑制剂、胰岛素等, 由于靶点机制问题, 很多低血糖事件、心脑血管事件、增重方面等副作用出现, 这都极大限制临床使用。降糖治疗达标率仅达 44%^[3], 寻找潜在的、新的降糖药物靶点成为热门, 此时, SGLT-2 抑制剂应运而生。

1 作用机制

SGLT 是一种钠-葡萄糖协同转运体 (sodium-glucose linked reansporter, SGLT), 即一种葡萄糖转运蛋白, 其中亚型 SGLT1 和 SGLT2 与 59% 的氨基酸具有同源性, SGLT1 在肾曲小管近端远段 (S2~3) 表达, 重吸收近曲小管近端未被 SGLT2 重吸收的葡萄糖, SGLT2 几乎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^[4]。SGLT2 抑制剂抑制近曲肾小管葡萄糖的重吸收而使葡萄糖从尿液排出, 减少肾脏的葡萄糖重吸收, 从而降低血糖水平。目前 SGLT2 抑制剂有达格列净、卡格列净、依帕列净、坎格列净、艾格列净、托格列净等, 其中达格列净应用广泛, 临床经验相对较多, 故以下我们将详细探讨达格列净的临床应用及不良反应等。

2 临床应用

2.1 降糖作用: 单用

达格列净是由阿斯利康和施贵宝公司联合研发, 临床使用广泛, 生物活性稳定, 对 SGLT2 的选择特异性比 SGLT1 高 1200 倍, 它的半衰期约 17 小时, 最大药物浓度高峰在用药后 2 小时, 它对肾脏损伤小, 只有 2%-4% 的肾脏排泄率, 生物利用度 84%。它的降糖效应是通过抑制肾脏葡萄糖重吸收, 增加肾脏排泄实现的^[5], 若肾小球滤过率 (GFR) 低, 则达格列净的效果也会大打折扣。糖尿病肾病是患者常见并发症之一, 后期 2 型糖尿病患者约 33.5% 有肾功能损害。这样就限制了达格列净的使用, 在 $eGFR < 45 \sim 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ 时其疗效会降低, 曼尼托巴大学的 Vincent C. Woo 教授总结了相关研究以探讨哪些患者更容易从 SGLT2 治疗中获益。研究显示: SGLT2 抑制剂在不同 BMI 人群中降 HbA1c、体重和血压的作用相似;

亚组分析结果显示 SGLT2 抑制剂在相对年轻、HbA1c 基线水平较高、 $eGFR > 90 \text{ ml/min/1.73m}^2$ 的患者中降糖疗效更好^[6], 因此在达格列净使用前或使用过程中, 肾功能状况的监测十分必要^[7]。与其他降糖类药物相比, 达格列净低血糖和体重增加等副反应风险降低^[8]

2.2 降糖作用: 联用

和目前其他药物不同, SGLT2 抑制剂的作用并不依赖胰岛素 β 细胞的功能, 十分适合与其他降糖药物进行联用^[9]。本品单用或与二甲双胍、吡格列酮、格列美脲、胰岛素等药物联合使用, 可以显著降低 2 型糖尿病患者的 HbA1c 和空腹血糖, 不良反应发生率与安慰剂相似, 低血糖风险低, 可减轻体重^[10]。

2.2.1 与二甲双胍联用: 有研究指出^[11], 达格列净与二甲双胍联用能有效控制 2 型糖尿病患者的血糖, 在降低 HbA1c 和体质量方面, 联用效果优于二甲双胍联合安慰剂治疗。在低血糖情况发生方面, 两组差异无统计学意义, 达格列净联合二甲双胍治疗不增加低血糖风险。

2.2.2 与格列美脲联用: 一项达格列净和格列美脲联合治疗 2 型糖尿病的临床研究表明^[12], 将 597 例 (格列美脲 4mg/d 治疗后血糖未控制, HbA1c 范围 7.0%~10.0%) 2 型糖尿病患者按随机方法分为 4 组, 分别在格列美脲原有基础之上联合达格列净 2.5mg/d、5mg/d、10mg/d 和安慰剂。24 周后, 各组的 HbA1c 分别下降 0.58%、0.63%、0.82%、0.13%。每组和安慰剂组之间有显著差异。各组空腹血糖降幅分别为 0.93mmol/L、1.18mmol/L、1.58mmol/L、0.11mmol/L, 体重降幅分别为 1.18kg、1.56kg、2.26kg、0.72kg。

2.2.3 与胰岛素联用: 在经大剂量胰岛素 ($\geq 30 \text{ IU/d}$) 联合或不联合口服降糖药治疗后血糖控制不佳的 2 型糖尿病患者中开展胰岛素与达格列净联合治疗的研究, 获得了与前述联合方案研究 (达格列净联合二甲双胍治疗) 相似的结果^[13]。

2.2.4 与西格列汀联用: 达格列净和西格列汀合用也表现出良好的降糖效果。在一项为期 24 周西格列汀和达格列净联合用药的 II 期临床试验中, 在西格列汀^[14]基础上加用达格列净 10 mg, 联用或不联用二甲双胍, 患者用药后的糖化血红蛋白降低值均较单药治疗更为明显, 较基线值下降 0.48%; 西格列汀联合达格列净组下降 0.56%; 西格列汀联合二甲双胍及达格列净组下降 0.40%。

2.2.5 与吡格列酮联用: 吡格列酮与达格列净联合治疗也能使餐后血糖显著下降^[15]。

2.3 减重

肥胖已经成为一项全球化的公共卫生事件, 2014 年的一项大规模研究结果显示, 全球超重和肥胖人口总数由 1980 年的 8.57 亿激增至 2013 年的 21 亿, 体重指数超过 30 kg/m^2 的有 6.71 亿, 我国居第二位, 约 6200 万^[16]。减重治疗迫在眉睫, 达格列净口服简单方便, 除了降低 HbA1c, 还能减轻体重和血压^[17]。

2.4 降血压



陈丽等对 4914 例患者进行研究, Meta 分析提示: 与安慰剂或二甲双胍比较, 达格列净均能明显降低 2 型糖尿病患者的收缩压和舒张压^[18], 有报道提出, 短期应用的降压机制可能与达格列净引起渗透性利尿有一定关系^[19]。长期应用达格列净带来的血压降低机制尚不清楚^[20]。

2.5 降尿酸

List 等指出达格列净能降低血尿酸浓度^[21]。在 Dziuba 等^[22]构建的阿基米德模型中, 发现达格列净降低尿酸对心血管疾病的结局产生了重大影响。Musso 等^[23]通过荟萃分析证明, 达格列净可以促进尿酸的排泄, 纠正体内代谢紊乱, 让 2 型糖尿病患者微血管并发症延迟发生。

3 不良反应

3.1 低血糖

达格列净的降糖机制与机体对胰岛素的敏感性、机体胰岛 B 细胞功能无关, 单用时较少发生低血糖, 但当和磺脲类、二甲双胍及胰岛素等药物联用时, 低血糖发生将增多, 发生风险与给药剂量、疗程有关^[24]。建议与胰岛素或磺脲类药物联合使用时, 注意调整胰岛素或磺脲类药物的剂量, 避免低血糖发生^[25]。

3.2 泌尿系感染

达格列净促使葡萄糖由尿液中排出, 增加了尿中糖浓度, 给细菌、霉菌制造了良好的生存环境, 容易出现泌尿生殖系统感染。在亚洲人群中, 泌尿生殖道感染患者不多^[26]。安慰剂、达格列净 5mg/d 以及 10mg/d, 泌尿道感染发生率分别为 3.0%、3.9% 和 5.3% 生殖道感染发生率分别为 0.8%、3.1% 和 4.5%。且泌尿生殖系统感染多于治疗初期发生, 多为轻中度, 易患者为女性, 且抗感染治疗效果良好, 少有患者暂停治疗^[27]。

3.3 糖尿病酮症酸中毒

文献报道中可见 SGLT2 抑制剂中依帕列净^[28]、坎格列净^[29]、卡格列净^[30]导致糖尿病患者出现酮症酸中毒现象, 糖尿病酮症酸中毒的发生原因为胰岛素绝对或相对不足, 生糖激素不适当升高, 而 SGLT2 抑制剂引发酮症酸中毒的机制可能为: 其降糖作用可以使患者胰岛素用量减少, 导致外周葡萄糖利用减少, 血糖升高、渗透压升高, 生糖激素不适当升高, 如果机体没有补充足够的能量或是应激条件下, 启动体内脂肪代谢, 生酮增加, 电解质紊乱, 诱发酮症酸中毒。托格列净则有使血中酮体增加的报道^[31], 暂未见达格列净导致糖尿病酮症酸中毒报道。

3.4 其他

关于达格列净是否诱发恶性肿瘤、是否肾损害等作用目前仍未有确切结果。

综上, 达格列净是一种 SGLT2 抑制剂, 通过增加泌尿系统葡萄糖排出达到降糖效果。为 2 型糖尿病治疗提供新途径, 其生物活性稳定, 降糖作用好, 能有效降压、减重, 不良反应有低血糖、泌尿系统感染等, 还有很多类似肿瘤相关性、肾脏保护或损害作用等尚待研究。

参考文献

- [1] Aberti KG, Zimmet P. Global burden of disease—where does diabetes mellitus fit in? [J]. Nat Rev Endocrinol, 2013, 9(5): 258–260.
- [2] 郭立新. 行动起来, 遏制糖尿病高发态势 [J]. 健康指南: 中老年, 2017(11): 4–7.
- [3] 刘文杰, 陈林, 李江红, 等. 2 型糖尿病的克星——SGLT-2 抑制剂 [J]. 国外医药 (抗生素分册), 2015, 36(3): 121–125.
- [4] 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(11): 1947–1949.
- [5] 陈燕梅, 李志勇. 达格列净的临床应用进展 [J]. 重庆医学, 2013(34): 4214–4216.
- [6] 于淼. SGLT-2 抑制剂的疗效和安全性 [J]. 糖尿病天地: 临床,

2015, 9(7): 358–361.

[7] Chao EC. SGLT-2 inhibitors: a new mechanism for glycemic control [J]. Clin Diabetes, 2014, 32(1): 4–11.

[8] Misra, Monika. SGLT2 inhibitors: a promising new therapeutic option for treatment of type 2 diabetes mellitus [J]. Journal of Pharmacy and Pharmacology, 2013, 65 (3): 317–327.

[9] 董松涛, 董占军. 钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂作用机制及临床应用研究进展 [J]. 国际药学研究杂志, 2017(9): 828–834.

[10] 石卫峰, 李晓宇, 刘阜林. 治疗 2 型糖尿病新药达格列净 [J]. 中国新药杂志, 2013(16).

[11] 胡伶俐, 文重远. 达格列净联合二甲双胍与单用二甲双胍治疗 2 型糖尿病疗效比较的 meta 分析 [J]. 临床荟萃, 2013, 28(12): 1333–1336.

[12] STROJEK KY, OON KH, HRUBA V, et al. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with glimepiride [J]. Dtsch Med Wochenschr, 2013, 138(S1): S16–S27.

[13] 张波, 杨文英. 钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂 (SGLT2i) 在治疗 2 型糖尿病中的有效性和安全性 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2016(2): 171–176.

[14] Jabbour SA, Hardy E, Sugg J, et al. Dapagliflozin is effective add-on therapy to sitagliptin with or without metformin: a 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study [J]. Diabetes Care, 2013, 2014, 37 (3): 740–750.

[15] Rosenstock J, Vico M. Effects of dapagliflozin, an SGLT2 inhibitor, on HbA1c, body weight, and hypoglycemia risk in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on pioglitazone monotherapy [J]. Diabetes Care, 2012, 7: 1473–1478.

[16] Ng M, Fleming T, Robinson M, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 [J]. Lancet, 2014, 384 (9945): 766–781. DOI: 10.1016 / S0140–6736 (14) 60460–8.

[17] 朱路, 李华荣. 达格列净: 中国的首个 SGLT2 抑制剂 [J]. 实用药物与临床, 2017(11): 1344–1347.

[18] 陈丽, 杨旭平, 黄毅岚, 等. 达格列净对 2 型糖尿病患者血压影响的系统评价 [J]. 中国医学创新, 2015(20): 27–31.

[19] Lambers Heerspink HJ, de Zeeuw D, Wie L, et al. Dapagliflozin a glucose-regulating drug with diuretic properties in subjects with type 2 diabetes [J]. Diabetes Obes Metab, 2013, 15(9): 853–862.

[20] 冷蔚玲, 梁自文. 达格列净对糖尿病血管并发症的影响研究进展 [J]. 医学综述, 2016, 22(18): 3628–3632.

[21] List JF, Woo V, Morales E, et al. Sodium-Glucose cotransport inhibition with dapagliflozin in type 2 diabetes [J]. Diabetes Care, 2009, 32(4): 650–657.

[22] Dziuba J, Alperin P, Racketa J, et al. Modeling effects of SGLT2 inhibitor dapagliflozin treatment versus standard diabetes therapy on cardiovascular and microvascular outcomes [J]. Diabetes Obes Metab, 2014, 16(7): 628–635.

[23] Musso G, Gambino R, Cassader M, et al. A novel approach to control hyperglycemia in type 2 diabetes: sodium glucose cotransport (SGLT) inhibitors: systematic review and meta-analysis of randomized trials [J]. Ann Med, 2012, 44(4): 375–393.

[24] Shawn RT, Kira BH. The clinical efficacy and safety of sodium glucose cotransporter-2 inhibitors in adults with type 2 diabetes mellitus [J]. Pharmacotherapy, 2013, 33 (9): 984.

(下转第 310 页)



随访是产后盆底功能康复训练治疗护理干预中的重要环节,其中以电话随访较为易操作和普遍^[22]。陈雪平^[23]指出对于产后妇女及其家属来说,受孩子刚出生影响多忙乱不看,产后42天不少产妇会忘记需要进行盆底筛查,护理人员需打电话提醒产妇及时进行盆底筛查和治疗。针对已经开始进行盆底康复治疗的患者,也可通过电话对其治疗效果进行随访,帮助患者答疑解惑,增强患者盆底康复治疗积极性和规范性。

在产后妇女盆底肌康复治疗中,护理干预是影响其康复治疗效果的关键问题,也是产后妇女盆底肌康复治疗研究重点^[24-25]。随着产后妇女盆底肌康复治疗水平的不断进步,对其护理干预的研究,也还需不断加以深化,以通过更有效护理,进一步提升产后妇女盆底肌康复治疗效果。

参考文献

- [1] 邹开会, 沈国美. 产后盆底康复治疗的研究现状[J]. 中国美容医学杂志, 2012, 21(10):134-135.
- [2] 宋凤英. 产后盆底康复技术对女性盆底功能障碍防治效果的研究[J]. 中国卫生标准管理, 2018(2):38-40.
- [3] 李淑玲, 廖惠璇, 钟玲. 护理干预对孕妇产后盆底肌康复的影响分析[J]. 临床医学工程, 2014, 21(1):92-93.
- [4] 许爱玲, 刘芮君. 研究分析盆底肌锻炼对产后尿潴留康复护理的临床效果[J]. 中国保健营养, 2017, 27(9): 322.
- [5] 刘真真, 廖碧珍. 助产士团队主导模式在产妇盆底肌康复治疗中的研究进展[J]. 护理学杂志, 2014, 29(16):95-97.
- [6] 龙会艳, 肖敏, 代忠辉. 护理干预措施对妇女产后盆底功能康复的影响分析[J]. 按摩与康复医学, 2015(9):115-116.
- [7] 陈萍. 护理干预对产后妇女盆底功能康复治疗效果的影响[J]. 护理实践与研究, 2018(4): 79-80.
- [8] 杜群, 刘红霞. 产后盆底功能康复训练患者的心理干预与护理研究[J]. 母婴世界, 2015(4):11.
- [9] 纪淑春. 产后盆底肌肉功能测评及康复护理[J]. 中华现代护理杂志, 2016, 22(9):1285-1288.
- [10] 张雅丽. 综合护理服务对初产妇盆底康复护理依从性的影响研究[J]. 医学信息, 2016, 29(z1):119-120.
- [11] 张莉, 梁桂英, 卢玉珊. 产后妇女行盆底肌康复训练的效果评估[J]. 中国实用医药, 2014(34):167-168.
- [12] 多玉华. 产后早期盆底功能康复的护理研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2015, 24(1):98-99.
- [13] 沈彩玉, 罗红仪, 冯健文. 护理干预措施对产妇产后盆底功能康复的影响[J]. 中国实用医药, 2018(1):181-182.
- [14] 卢明霞. 妊娠期及产后早期盆底肌肉锻炼的研究进展[J]. 医学综述, 2012, 18(24):4195-4197.
- [15] 李勇勇. 针对性护理对孕妇产后盆底肌康复治疗依从性及恢复效果的影响[J]. 中外女性健康研究, 2017(4):87-88.
- [16] 郭毅. 盆底肌锻炼对产后尿潴留的康复护理研究[J]. 中国医药指南, 2015(6):26.
- [17] 廖文梅. 探讨不同时间康复护理对产后妇女盆底功能的影响[J]. 国际护理学杂志, 2015(6):792-794.
- [18] 杨建丽. 护理干预对产后盆底肌康复的影响[J]. 中国医药指南, 2014(16):320-321.
- [19] 吴兰. 针对性护理对孕妇产后盆底肌康复治疗依从性及恢复效果的影响[J]. 中国药物经济学, 2016, 11(5):145-147.
- [20] 王新, 邓美莲, 李桂友等. 持续性指导围生期盆底肌锻炼对产后盆底肌张力及压力性尿失禁的影响[J]. 实用医学杂志, 2012, 28(19):3308-3310.
- [21] 袁光辉, 潘思安, 包正军等. 心理护理干预联合生物反馈电刺激对产后盆底肌肌力恢复的临床疗效观察[J]. 护士进修杂志, 2017, 32(22):2075-2078.
- [22] 覃媛, 黄丽梅, 陈淑瑜等. 盆底肌功能锻炼对产后女性性功能障碍恢复的影响[J]. 齐鲁护理杂志, 2011, 17(20):98-99.
- [23] 陈雪平. 护理干预措施对妇女产后盆底功能康复的影响[J]. 中国实用医药, 2018(10):66-67.
- [24] 王新, 李桂友, 邓美莲等. 盆底肌锻炼持续性指导对分娩结局及盆底肌力的影响[J]. 中华护理杂志, 2013, 48(4):308-310.
- [25] 范国荣, 薄海欣, 庞红霞等. 群组管理模式对产后尿失禁患者盆底肌功能锻炼依从性的影响[J]. 中国实用护理杂志, 2017, 33(3):187-190.

(上接第307页)

- [25] 纪立农, 郭立新, 郭晓蕙, 等. 钠-葡萄糖共转运蛋白2(SGLT2)抑制剂临床合理应用中国专家建议[J]. 糖尿病天地(临床), 2016, 24(12):865-870.
- [26] Ji L, Ma J. Dapagliflozin as monotherapy in drug-naïve Asian patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, blinded, prospective phase III study[J]. Clin Ther. 2014;36(1):84-100.
- [27] Johnsson K, Ptaszynska A, Schmitz B, et al. Urinary tract infections in patients with diabetes treated with dapagliflozin[J]. J Diabetes complications, 2013, 27(5): 473-478.
- [28] Perkins BA, Cherney D Z, Partridge H, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibition and glycemic control in type

1 diabetes: Results of an 8-week open-label proof-of-concept trial[J]. Diabetes Care, 2014, 37(9): 1480-1483.

[29] St Hilaire R, Costello H. Prescriber beware: Report of adverse effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor use in a patient with contra-indication[J]. American Journal of Emergency Medicine, 2015, 33(4): 604.

[30] Chaudhury F. Diabetic ketoacidosis following SGLT2 inhibitor therapy in T2DM. American Association of Clinical Endocrinology Meeting 2015, Nashville, TN: Abstract 203[EB/OL]. (2015-5-13) [2015-11-19]. <http://www.AACE.com/sites/all/files/2015-Final-Abstract.pdf>.

[31] 张淋淋, 刘巍, 杨晨, 等. SGLT2抑制剂托格列净的研究进展[J]. 国外医药抗生素分册, 2016, 37(4):154-160.

(上接第308页)

- 全科护理, 2010, 8(2): 378-379
- [8] Poder TG, Lemieux R. How effective are spiritual care and body manipulation therapies in pediatric oncology? A systematic review of the literature[J]. Glob J Health Sci, 2013, 6(2):112.
- [9] 梁文红. 姑息护理在晚期肺癌病人中的应用[J]. 全科护理, 2014, 12(34): 3226-3227
- [10] 李倩, 马飞. 恶性肿瘤患者厌食和恶病质研究与治疗进展[J]. 中国疼痛医学杂志, 2012, 18, (10):602-606.
- [11] Fearon K, Strasser F, Anker SD, et al. Definition and

classification of cancer cachexia: an international consensus. Lancet Oncol, 2011, 12: 489-495.

[12] 肿瘤治疗相关呕吐防治指南(2014版). 临床肿瘤学杂志 2014, 19(3)

[13] 黄丰绿, 蔡燕燕. 妇科恶性肿瘤化疗致恶心呕吐58例临床护理[J]. 齐鲁护理杂志 2011, 17(29): 89-90.

[14] 陈文彬. 诊断学[M]. 第5版. 北京: 人民卫生出版社, 2001:42.

[15] 张红英, 刘青青, 肖敏. 姑息护理在癌因性疲乏中的应用[J]. 护理实践与研究, 2010, 7(4):44-45.

[16] 杨娟丽, 陈璐, 杨书芳. 姑息治疗对晚期肿瘤患者疲乏及生活质量的影响[J]. 中国老年学杂志, 2013, 33: 886-888.