

## 钠-葡萄糖共转运蛋白1和2的研究新进展

孙静媛, 马丽娜, 高凌

孙静媛, 马丽娜, 高凌, 武汉大学人民医院内分泌科 湖北省武汉市 430060

高凌, 副教授, 副主任医师, 主要从事2型糖尿病方面的研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, Nos. 81170767, 81571376; 中国糖尿病英才基金和中华医学会临床医学科研专项基金资助项目, No. 13060906481.

作者贡献分布: 本文由高凌构思; 撰写由孙静媛完成; 文献查询由孙静媛与马丽娜完成; 修改指导由高凌完成.

通讯作者: 高凌, 副教授, 副主任医师, 430060, 湖北省武汉市武昌区解放路238号, 武汉大学人民医院内分泌科.  
[ling.gao@whu.edu.cn](mailto:ling.gao@whu.edu.cn)  
电话: 027-88041911  
传真: 027-88042292

收稿日期: 2016-05-19  
修回日期: 2015-07-09  
接受日期: 2016-07-19  
在线出版日期: 2016-09-08

### New perspectives on research of sodium-glucose cotransporters 1 and 2

Jing-Yuan Sun, Li-Na Ma, Ling Gao

Jing-Yuan Sun, Li-Na Ma, Ling Gao, Department of Endocrinology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, Nos. 81170767 and 81571376; Special Scientific Research Fund of Clinical Medicine of Chinese Diabetes and Chinese Medical Association Excellence Fund, No. 13060906481.

Correspondence to: Ling Gao, Associate Professor, Associate Chief Physician, Department of Endocrinology, Renmin Hospital of Wuhan University, 238 Jiefang Road, Wuchang District, Wuhan 430060, Hubei Province, China. [ling.gao@whu.edu.cn](mailto:ling.gao@whu.edu.cn)

Received: 2016-05-19

Revised: 2016-07-09  
Accepted: 2016-07-19  
Published online: 2016-09-08

### Abstract

Sodium-glucose cotransporters (SGLTs) are a family of glucose transporters located in the mucosa of the small intestine and the proximal tubule of the nephron. They are important mediators of glucose uptake across cell membranes. According to recent basic studies and clinical trials, SGLT2 controls renal glucose reabsorption and its inhibitors not only act as antihyperglycemia agents *via* increment of urinary glucose excretion but also decrease blood pressure to exert a cardioprotective effect. When SGLT2 is inhibited, SGLT1 compensates for the function of SGLT2 in renal glucose reabsorption, weakening the hypoglycemic action of SGLT2 inhibitors. In the small intestine, SGLT1 also mediates almost the whole sodium-dependent glucose uptake. As a result, SGLT1 inhibitors have therapeutic potential for diabetes. In addition, the expression of SGLT1 is associated with gastrointestinal hormones such as glucagon-like peptide 1 (GLP-1) and taste receptors. Therefore, it can have an impact on human feeding behaviors and appetite and be involved in the pathogenesis of obesity. This review focuses on the physiological functions of SGLT1 and SGLT2, their interaction with taste receptors and intestinal hormone, and their prospects as new therapeutic targets for diabetes management.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Diabetes; Sodium-glucose cotransporters;

### 背景资料

钠-葡萄糖共转运蛋白(sodium-glucose cotransporters, SGLTs)是一类表达于小肠和肾脏中的葡萄糖转运蛋白,其功能是介导葡萄糖的跨膜转运.除了SGLT2,近几年研究发现SGLT1在吸收葡萄糖过程中同样发挥重要作用,SGLT2抑制后肾脏SGLT1可以代偿前者对葡萄糖的重吸收作用,肠道中SGLT1对人的摄食行为和食欲产生影响,SGLT1抑制剂可能成为糖尿病治疗新靶点和方向.

### 同行评议者

李玲, 副教授, 副主任医师, 东南大学附属中大医院内分泌科

## ■ 研发前沿

SGLT2抑制剂在糖尿病治疗中作用成为近几年研究热点, 今后对于肾脏中SGLT1对于SGLT2代偿作用, 肠道SGLT1的表达水平的调节以及肠道味觉与SGLT1关系的研究有助于揭示肠道消化吸收功能的调控作用, 为糖尿病以及代谢失调等相关疾病的治疗提供新的切入点。

## Enteroendocrine cells; Taste receptors

Sun JY, Ma LN, Gao L. New perspectives on research of sodium-glucose cotransporters 1 and 2. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(25): 3673-3682 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i25/3673.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i25.3673>

## 摘要

钠-葡萄糖共转运蛋白(sodium-glucose cotransporters, SGLTs)是一类在小肠黏膜和肾近曲小管中发现的葡萄糖转运蛋白家族, 其功能是介导肾脏和肠道中葡萄糖的跨膜转运。近几年研究表明, SGLT2是控制葡萄糖在肾脏重吸收的重要转运子, 其抑制剂不仅可以增加尿糖的排泄从而控制糖尿病患者血糖, 而且可以降低血压进而起到保护心血管的作用。而SGLT1在SGLT2抑制后, 可以代偿肾脏对葡萄糖的重吸收而削弱SGLT2抑制剂的降糖疗效, 同时SGLT1也是肠道吸收葡萄糖的主要转运子, 因此SGLT2抑制剂对糖尿病也有治疗前景。另外, SGLT1的表达受到胃肠激素如胰高血糖素样肽-1的调控, 并与味觉受体相互作用, 从而对人的摄食行为和食欲产生影响, 参与肥胖的发病机制。本文主要综述了SGLTs的生理功能, 及其与味觉受体、肠道激素相互作用, 并对其作为糖尿病治疗的新靶点进行展望。

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 糖尿病; 钠-葡萄糖共转运蛋白; 肠内分泌细胞; 味觉受体

**核心提要:** 钠-葡萄糖共转运蛋白(sodium-glucose cotransporters, SGLTs)是表达于小肠黏膜和肾近曲小管中介导葡萄糖转运的蛋白家族, SGLT2抑制剂已应用于糖尿病治疗。近年来研究发现SGLT1在肾脏和肠道中对葡萄糖转运也发挥了重要作用, 有望成为糖尿病治疗的新靶点。

孙静媛, 马丽娜, 高凌. 钠-葡萄糖共转运蛋白1和2的研究新进展. *世界华人消化杂志* 2016; 24(25): 3673-3682 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i25/3673.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i25.3673>

## 0 引言

正常生理状态下血糖稳态的维持需要肝脏、肌肉、脂肪组织、胰腺和内分泌系统共同参

与<sup>[1]</sup>。近些年发现, 肾脏在生理和病理状态下对维持血糖稳态也发挥了重要作用。肾脏对血糖稳态调控包括摄取血液中的葡萄糖满足自身的能量供给, 同时进行糖异生释放糖进入血液循环, 正常情况下肾糖的释放约占人内源性糖输出的20%<sup>[2]</sup>。糖尿病患者与非糖尿病患者相比, 肾脏和肝脏葡萄糖输出都增多, 其肾糖的释放增加了近3倍, 而肝糖的释放只增加了30%。肾脏还负责对血浆进行过滤以及随后在近曲小管水平重吸收超滤液中的葡萄糖, 糖尿病患者对于葡萄糖的摄取也显著增多, 造成肾脏中糖原聚积<sup>[3]</sup>。健康受试者血浆葡萄糖浓度达到200-250 mg/dL时, 肾葡萄糖转运体的重吸收能力达到饱和, 多余的葡萄糖从尿中排出, 此时的血浆葡萄糖浓度就是肾糖阈, 即达到肾脏最大转运能力(maximum renal glucose reabsorptive capacity, TmG)范围是260-350 mg/(min·1.73 m<sup>2</sup>)<sup>[4]</sup>。正常成年人每天产生180 L原尿, 血浆中葡萄糖全部滤过进入原尿, 没有超过肾糖阈的情况下全部由肾脏近曲小管管腔面的钠-葡萄糖共转运蛋白(sodium-glucose cotransporters, SGLTs)(SGLT1和SGLT2)重吸收进入近曲小管细胞胞浆, 随后葡萄糖被上皮细胞基底膜侧的葡萄糖转运蛋白(glucose transporters, GLUTs)转运至周围毛细血管网中<sup>[5]</sup>。2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者的TmG和肾糖阈显著增加<sup>[6,7]</sup>, 肾脏重吸收的葡萄糖多于正常人, TmG升高与SGLT2基因表达和SGLT2转运能力增加有关<sup>[6-8]</sup>。因糖尿病患者体内存在慢性高血糖状态, 机体为了减少尿糖排出和葡萄糖的丢失, SGLT2和基底膜侧的GLUT2的表达适应性上调, 使肾小管对葡萄糖重吸收增加了20%, 这进一步促进高血糖的发生和发展<sup>[9]</sup>。因此, 对肾糖阈的纠正如抑制SGLT2可以起到对糖尿病的治疗作用。SGLT2负责90%葡萄糖的重吸收, 但使用SGLT2抑制剂后, 每天从尿中排泄的葡萄糖不超过肾小球滤过葡萄糖的50%<sup>[10,11]</sup>。除了SGLT2没能完全被抑制外, 其原因可能是SGLT1对SGLT2功能代偿的结果<sup>[12]</sup>。SGLT2单基因敲除的小鼠尿中葡萄糖排出量仅是SGLT1/SGLT2双基因敲除小鼠的60%(vs 90%), 而SGLT1基因敲除的小鼠是2%(vs 10%)<sup>[13]</sup>, 均提示两者之一受抑, 另一种重吸收功能会有一定程度的提高。

SGLT1在小肠吸收葡萄糖过程中发挥重

要作用, SGLT1的表达受到胃肠激素的调控, 并与味觉受体相互作用, 对人的摄食行为和食欲产生影响. SGLT1的表达水平的调节对于人体能量供给以及体内葡萄糖平衡的维持有重要意义, T2DM患者肾脏过表达 SGLT2同时胃肠道也过表达SGLT1, 肠道味觉的研究有助于揭示肠道消化吸收功能的调控作用.

## 1 SGLT1和SGLT2结构和分布

1960年Bob Crane提出钠葡萄糖共转运假说, 后来发现兔肾脏近曲小管的近段和远段对葡萄糖的吸收率和亲和性都不同, 随后证实这种异质性是源于两种不同的转运体, 即SGLT1和SGLT2<sup>[14]</sup>. 钠葡萄糖共转运蛋白现已发现有12个成员, 6个命名为SGLTs, 其中对SGLT1和SGLT2转运子研究较多. *SGLT1*位于22号染色体的q13.1处, *SGLT2*位于16号染色体p12-p11处, 编码的两种转运体59%的氨基酸具有同源性<sup>[14]</sup>. 有研究者<sup>[14]</sup>建立了SGLT1二级结构的新模型, SGLT1是分子量约为75 kDa的膜蛋白, 其二级结构由14个跨膜的 $\alpha$ 螺旋(transmembrane segments, TMS1-TMS14)组成. N末端位于TMS1的细胞外, C末端位于TMS14的胞质边缘, 靠近C末端有5个连续的跨膜 $\alpha$ 螺旋, 是葡萄糖结合与转运的结构域(称为C5结构域). 在TMS4(Cys255)和TMS7(Cys511)间的外部环中分别有两个半胱氨酸残基, 他们形成了一个二硫键, 这个二硫键对载体空载时的构象变化起着重要作用<sup>[15]</sup>.

SGLT1主要分布于小肠和肾单位近端小管. SGLT1在小肠吸收葡萄糖过程中发挥重要作用, 肠道中SGLT1表达于小肠上皮细胞刷状缘<sup>[14,16]</sup>, 以2:1的比率协同转运钠离子和葡萄糖或者半乳糖. 肾脏中SGLT1是高亲和力、低转运力的转运蛋白, 位于近曲小管较远段(S3段), 负责10%葡萄糖的重吸收. 除此之外, SGLT1表达于肠道内分泌细胞、肝胆管细胞、二型肺泡上皮和Clara细胞、心肌细胞以及脑内. *SGLT1*基因突变会引起葡萄糖-半乳糖吸收不良症, 引起严重腹泻, 而尿中仅有少量葡萄糖.

同SGLT1相比, SGLT2是肾脏最主要的葡萄糖转运蛋白, 其为低亲和力、高转运力的转运蛋白, 主要分布于近端小管S1、S2段, 以钠-葡萄糖(1:1)的比率转运, 承担了90%以上的葡萄糖重吸收<sup>[14,16,17]</sup>. 家族性肾性糖尿(familial renal

glycosuria, FRG)是由于*SGLT2*基因突变, 导致血糖浓度正常或低于正常肾糖阈时, 尿中出现葡萄糖. 根据葡萄糖滴定曲线FRG可分为A和B两型, A型肾糖阈及TmG均降低, 是由于因突变而导致正常功能性SGLT2减少, B型肾糖阈降低而TmG仍正常, 是由于个别肾单位对葡萄糖的重吸收功能减低, 其原因可能是突变降低了SGLT2对葡萄糖亲和性. 后又发现有少数个体肾脏对葡萄糖转运能力完全缺失, 被定义为O型<sup>[18]</sup>. FRG患者血糖维持在正常范围内, 没有明显的临床症状, 并且肾脏以及其他器官系统没有因此有明显病变<sup>[19]</sup>.

## 2 SGLT1和SGLT2在肾脏中的作用机制及应用前景

最初研究人员从苹果树皮中分离出的根皮苷是天然的非选择性SGLTs抑制剂, 在动物中有平衡血糖的作用. 根皮苷有严重胃肠道不良反应限制了其临床使用, 因此许多研究以SGLT2作为分子靶点特异性抑制SGLT2, 成为不依赖胰岛素治疗糖尿病的新途径. 随后研究发现正常情况下肾脏重吸收葡萄糖过程中SGLT1对葡萄糖的转运是次要因素, 但是使用SGLT2抑制剂后, 因机体代偿作用SGLT1对葡萄糖转运能力增强. 并且实验中*SGLT1*基因敲除的纯合子小鼠, 饮食中含有葡萄糖会出现葡萄糖-半乳糖吸收不良症, 而杂合子小鼠则不会出现严重的胃肠道不良反应<sup>[20]</sup>, 提示部分抑制SGLT1机体可以耐受. 相对于仅仅抑制SGLT2, 如果抑制剂可以同时抑制30%的SGLT1, 尿中葡萄糖可以增加80%<sup>[12]</sup>. SGLT1还是肠道吸收葡萄糖的主要转运子, 与肾脏过表达 SGLT2 相似, T2DM患者胃肠道也过表达SGLT1, 抑制SGLT1还可以减少肠道葡萄糖吸收. 因此抑制SGLT2同时部分抑制SGLT1, 可以增加尿中葡萄糖排出并且抑制胃肠对葡萄糖的吸收, 不增加严重的不良反应基础上更好的控制血糖, 成为治疗T2DM的又一新希望.

## 3 SGLT1与肠促胰素

胰高血糖素样肽-1(glucagon-like peptide 1, GLP-1)是由肠道内分泌L细胞合成、分泌的一种肠促胰岛素, 以葡萄糖依赖性方式促进胰岛 $\beta$ 细胞分泌胰岛素, 并减少胰岛 $\alpha$ 细胞分泌胰高血糖素. 葡萄糖是促进GLP-1分泌的重要因素之一,

## ■ 相关报道

Powell等发现*SGLT1*基因敲除小鼠给予葡萄糖负荷后总GLP-1及PYY水平显著升高, 而*SGLT2*基因敲除小鼠无现象, 说明此结果是通过抑制肠道中SGLT1而产生. 与选择性SGLT2抑制剂相比, 双靶点抑制剂控制血糖方面的作用更佳原因主要是抑制了肠道中SGLT1对葡萄糖转运.



# ■ 创新盘点

本文将重点放在肠道激素和肠道味觉受体对SGLT1表达的调控作用上, 探讨前两者分别与后者之间的关系, 并对SGLT1对SGLT2在肾脏中代偿作用以及双靶点抑制剂作用机制进行了综述。

目前认为由葡萄糖介导的GLP-1分泌主要有3条途径: (1)胰岛中 $\beta$ 细胞的葡萄糖应答与ATP敏感型K离子( $K_{ATP}$ )通道关闭有关<sup>[21]</sup>; (2)味觉受体通路, 实验发现分泌GLP-1的肠道内细胞同样表达甜味受体; (3)由SGLT1介导来实现, 这条途径得到较多认可但其作用机制仍存在争议。

L细胞中表达SGLT1<sup>[22]</sup>, 在GLUTag和原代培养的小鼠肠道内分泌L细胞的实验中发现<sup>[23,24]</sup>, L细胞分泌GLP-1的过程是一种电生理活动。SGLT1介导钠离子和葡萄糖分子以2:1比例同向转运进胞内, 钠离子内流引起细胞去极化, 电压门控钙通道开放, 细胞内钙离子聚集, 引起GLP-1分泌, 而ATP敏感型K离子通道的关闭可能会进一步促进GLP-1分泌<sup>[25]</sup>。GLP-1的分泌依赖SGLT1, 抑制其功能会减少钠离子内流从而降低L细胞动作电位的频率, 抑制葡萄糖介导的GLP-1的分泌。喂食葡萄糖5 min后, 正常小鼠GLP-1分泌增加, *SGLT1*基因敲除小鼠没有增加<sup>[26,27]</sup>。另外, 非营养性的糖甲基- $\alpha$ -D-吡喃葡萄糖苷其作为特异的SGLT1底物, 也可以促进GLP-1的分泌并且都可以被SGLT1抑制剂阻断。

然而近几年动物实验<sup>[13,28,29]</sup>发现*SGLT1*基因敲除或者SGLT1功能被抑制后小鼠体内GLP-1分泌水平却是增加的。Powell等<sup>[13]</sup>认为葡萄糖介导GLP-1分泌有早晚两时相性, 进食葡萄糖5-10 min后*SGLT1*基因敲除的小鼠或者SGLT1功能被抑制的小鼠相对于对照组GLP-1分泌水平是下降的, 这一短时间的分泌过程需要通过SGLT介导; 进食葡萄糖几小时后SGLT1被抑制的小鼠GLP-1分泌水平升高, 其分泌不依赖于SGLT1对葡萄糖的转运, 而由其他传导信号通路的激活来介导。近端小肠对葡萄糖吸收减少会使到达结肠的葡萄糖增多, 结肠中细菌的发酵作用葡萄糖分解为短链脂肪酸作用于游离脂肪酸受体2(free fatty acid receptor 2, FFAR2)和FFAR3<sup>[30,31]</sup>, 可引起血浆中GLP-1水平升高。于此相一致的实验中*FFAR2*和*FFAR3*基因敲除小鼠中, 由此途径介导的GLP-1分泌是减少的<sup>[32,33]</sup>。还有观点认为, 使用了SGLT1抑制剂餐后血糖浓度波动减小且血糖的高峰也有延迟, SGLT1抑制剂一过性的抑制了上段小肠葡萄糖的吸收, 更多的小肠到达了下端小肠从而促进GLP-1分泌<sup>[34]</sup>。

对于T2DM患者, GLP-1作用未受影响, 主要是分泌受损, 外源性输入GLP-1能显著增加胰岛素分泌、降低血糖。糖尿病患者和糖尿病鼠的肠道上皮细胞中SGLT1表达增多<sup>[35,36]</sup>, 但是SGLT1上调后糖尿病患者GLP-1分泌却没有增加。因此GLP-1分泌机制中SGLT1发挥的作用需要进一步的研究来明确。

## 4 SGLT-1和味觉受体

人类和哺乳动物味觉受体基因家族有两个: 味觉受体第一家族(taste receptor family 1 members, T1Rs)和T2Rs, 其中T1R2和T1R3结合形成甜味受体, 属于G蛋白偶联受体超家族。甜味受体不仅存在于口腔中, T1R2、T1R3以及下游信号分子 $\alpha$ -gustducin在肠道内分泌K、L细胞中也有表达<sup>[37,38]</sup>, 并且可以直接被肠道中营养物质激活, 调控肠道激素如GLP-1和葡萄糖依赖性促胰岛素激素(glucose-dependent insulintropic polypeptide, GIP)的分泌以及肠道中糖转运体SGLT1和GLUT2的表达, 对人的摄食和食欲产生影响。SGLT1的表达水平的调节对于人体能量供给以及体内葡萄糖平衡的维持有重要意义, T2DM患者肾脏过表达SGLT2同时胃肠道也过表达SGLT1, 肠道味觉的研究有助于揭示肠道消化吸收功能的调控作用, 为糖尿病以及代谢失调等相关疾病的治疗提供新的切入点。

近几年研究<sup>[27,39-41]</sup>发现葡萄糖和人工甜味剂等可以增加SGLT1表达水平和肠道葡萄糖吸收, 提示甜味受体的激活可以上调SGLT1。 $\alpha$ -gustducin或者*T1R3*基因缺失的小鼠甜味受体信号转导障碍, 观察不到高糖饮食导致的SGLT1表达水平提高<sup>[42]</sup>。实验同时观察到不管高糖还是低糖饮食, 基因敲除的小鼠的SGLT1表达水平和低糖饮食的野生型小鼠相同。表明体内基础水平SGLT1的表达不依赖于葡萄糖激活肠道中甜味受体或者 $\alpha$ -gustducin, 甜味受体的激活后上调SGLT1的表达需要依赖肠道中的甜味受体转导通路。高糖低脂饮食可以增加组蛋白H3和H4乙酰化水平, 组蛋白修饰后促使转录因子结合到增强子和启动子上启动转录, 从而上调目标基因*SGLT1*表达<sup>[43,44]</sup>。但是高糖低脂饮食上调SGLT1的途径是因为糖类、脂类还是因为高糖环境下的炎症反应还需进一步研究证实。

内分泌细胞中甜味受体激活后上调吸收

细胞中SGLT1,可能是通过肠道中神经系统的参与来完成.实验<sup>[39]</sup>发现,夹闭空肠前端向十二指肠灌入葡萄糖,没有直接接触葡萄糖的空肠段的肠上皮细胞中同样检测到SGLT1上调,且使用神经阻滞剂和5-HT<sub>3</sub>受体抑制剂后观察不到SGLT1上调.实验发现葡萄糖、果糖或者人工甜味剂可以激动肠道中T1R2/T1R3促进GLP-2分泌<sup>[38]</sup>,并且这一效应可以被gurmarin(小鼠甜味受体抑制剂)抑制.肠道中甜味受体激活后L细胞分泌GLP-2, GLP-2可以上调SGLT1表达,增加肠道葡萄糖的吸收<sup>[45-47]</sup>,于此相一致的GLP-2受体主要位于感觉神经末梢和肠道神经系统中,肠上皮细胞中没有表达<sup>[48]</sup>.所以这一过程是L细胞中甜味受体激活,分泌GLP-2作用于神经元上的GLP-2受体产生动作电位,释放神经递质,增加肠上皮细胞内cAMP浓度,提高mRNA稳定性, mRNA稳定性在SGLT1转录后水平的调节起了重要作用<sup>[49-51]</sup>,从而增加SGLT1表达水平.

## 5 SGLT1/SGLT2双靶点抑制

前期研究发现非选择性的SGLTs抑制剂根皮苷会产生严重腹泻、脱水等不良反应,随后发现不良反应产生是由根皮苷转化成的根皮素引起,根皮素会抑制多种蛋白包括GLUTs并且使线粒体氧化磷酸化解偶联.抑制部分SGLT1机体可以耐受,动物实验中杂合子的*SGLT1*基因敲除小鼠不会出现葡萄糖乳糖吸收不良症,但肠道中葡萄糖会吸收延迟, GLP-1、肽YY(peptideYY, PYY)水平会升高<sup>[13]</sup>.于此相一致临床研究表明,一些抑制剂比如卡格列净或者LX4211,抑制SGLT2同时抑制部分SGLT1可以有效降低血糖而不出现腹泻或者其他胃肠道反应. SGLT1/SGLT2双靶点抑制剂可以减少肾脏对葡萄糖重吸收增加尿糖,还可以抑制肠道SGLT1而减少经胃肠道入血的葡萄糖,且增加GLP-1和PYY,从而有效地降低血糖. SGLT2被抑制后近端小管SGLT1转运能力会增强,所以猜测同时抑制近端小管上皮细胞的SGLT1可能会有更多葡萄糖从尿中排除.但是给予最大剂量SGLT1/SGLT2双靶点抑制剂,其促进尿糖的排泄能力并没有高于选择性SGLT2抑制剂<sup>[29]</sup>.原因可能是双靶点抑制剂减少了经肠道入血的葡萄糖,肾小球滤过的葡萄糖减少,尿中葡萄糖排出量也降低.所以与选择性SGLT2

抑制剂相比,双靶点抑制剂控制血糖方面的作用更佳原因主要是抑制肠道中SGLT1对葡萄糖转运.

SGLT1/SGLT2双靶点抑制剂可以抑制肠道SGLT1增加餐后GLP-1和PYY水平, Powell等<sup>[13]</sup>发现*SGLT1*基因敲除小鼠给予葡萄糖负荷后总GLP-1及PYY水平显著升高,而*SGLT2*基因敲除小鼠无此现象.与此相一致, LX4211给予小鼠葡萄糖负荷3 h后,总GLP-1,活性GLP-1及PYY水平显著增加. GLP-1和PYY能促进胰岛素释放,降低食欲,抑制胰高血糖素释放和促进胰岛β细胞再生、成长.而且由胃肠道L细胞正常部位释放的GLP-1和PYY可能比通过GLP-1类似物或DPP-4抑制剂诱导的GLP-1更有益<sup>[52]</sup>.

SGLT2抑制剂可以干预多重心血管危险因素,诸如降低餐后血糖,降低血压,减轻体重,降低三酰甘油等,其中降压效果明显.糖尿病患者肾小管重吸收葡萄糖增多,同时也增加了钠离子的重吸收,细胞外液扩增血压升高. SGLT2被抑制后单个肾的排钠量增加了2-3倍<sup>[53]</sup>,减少了血容量和降低血压.除了利尿作用降低血压外, SGLT2被抑制后近端小管前段钠离子吸收减少,到达球旁器的钠增多,所以肾素-血管紧张素系统被抑制,缩血管物质的释放也减少<sup>[54,55]</sup>.研究<sup>[56]</sup>显示,肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)中重度降低的T2DM患者,使用LX4211后尽管尿糖排泄量较低,但收缩压依然显著降低.另外,抑制SGLT1也会使血压下降,这一作用可能与排钠和GLP-1水平升高有关.实验<sup>[57]</sup>发现, GLP-1激动剂可以作用于心房的受体增加心房钠利尿肽释放,舒张血管从而降低血压.

选择性SGLT2抑制剂用于肾功能损伤患者有效性会降低,甚至无效.因为SGLT2抑制剂降低血糖的作用机制依赖于肾功能.一旦GFR下降,经肾小球滤过的葡萄糖减少,抑制SGLT2降低血糖的效果就会降低. GFR<45 mL/min的患者不能使用SGLT2抑制来控制血糖,其降糖效果因GFR降低而减弱,而SGLT1/SGLT2双靶点抑制剂降低餐后血糖、空腹血糖及升高GLP-1水平的作用依然存在且不明显减弱,而其24 h尿糖排泄仅仅比安慰剂组高20 g/24 h<sup>[56]</sup>.并且抑制肾脏钠和葡萄糖的重吸收对肾脏还有保护作用.糖尿病患者SGLT2的表达增多,近端

## 应用要点

本文详述肾脏SGLT1和SGLT2分布及相关作用,为SGLTs抑制剂临床使用提供依据,进一步揭示肠道中SGLT1对于GLP-1分泌的影响,以及甜味受体对于SGLT1表达调控,为糖尿病以及其他代谢性疾病治疗提供了新方向.

### ■名词解释

家族性肾性糖尿 (FRG): 是由于 *SGLT2* 基因突变而导致血糖浓度正常或低于正常肾糖阈时, 尿中出现葡萄糖。FRG 患者血糖维持在正常范围内, 没有明显的临床症状, 并且肾脏以及其他器官系统没有因此有明显病变。

小管钠重吸收作用加强, 使下游致密斑中钠离子和氯离子的浓度降低, 通过管球反馈作用, 引起早期糖尿病患者肾小球高滤过现象。其次减少了到达球旁器中钠, 激活了肾素血管紧张素系统, 也造成了肾小球高压高滤过。SGLTs 被抑制后, 近端小管对钠离子重吸收减少, 肾小球内的高压和高滤过状态得到改善。提示提示 SGLT1/SGLT2 双重抑制剂可应用于肾功能损伤 T2DM 患者并对肾脏有一定保护作用。

## 6 SGLT2抑制剂的临床应用

SGLT2 抑制剂可以降低 2 型糖尿病患者的 HbA1c、空腹血糖和体质量。临床研究中糖尿病患者分别服用卡格列净 100、300 mg/d 或安慰剂, 结果 3 组患者的 HbA1c 均呈现有临床意义的降低, 分别为 -0.77%、-1.03% 及 0.14%; 治疗 1、2 组有更多的患者实现 HbA1c ≤ 7% (分别为 45% 和 62%, 安慰剂组仅有 21%,  $P < 0.001$ ); 治疗组患者 FPG 显著降低, 与安慰剂组相比, 分别下降 36 mg/dL 和 43 mg/dL; 且治疗组患者体质量显著下降, 与安慰剂组比, 分别下降 2.2 kg 和 3.3 kg<sup>[58]</sup>。对二甲双胍单药控制不良的糖尿病患者合用 SGLT2 抑制剂后 HbA1c、空腹血糖、体质量的下降也优于安慰剂组, 且患者发生低血糖的危险性并未增加<sup>[59]</sup>。SGLT2 抑制剂可以增加尿钠, 降低血压, 改善血流动力学和减少心血管并发症。临床研究结果显示恩格列净可以减少心血管事件, 在常规治疗基础上应用恩格列净治疗可使因心衰引起的住院相对危险度降低 35%, 心血管死亡的相对风险降低 38%, 任何原因死亡的相对风险降低 32%<sup>[60]</sup>。

SGLT2 抑制剂对  $\beta$  细胞具有保护作用, 这可能与不依赖  $\beta$  细胞分泌胰岛素、减弱高血糖毒性有关, SGLT2 抑制可改善胰岛素敏感性和胰岛  $\beta$  细胞功能<sup>[58,61]</sup>。胰岛功能改善后可促进胰岛素分泌, 但也有可能因胰岛  $\beta$  细胞功能改善后减少了对胰岛素分泌的需求, 进而减少胰岛  $\beta$  细胞凋亡、延缓胰岛功能衰退。由于排糖增加, 造成能量的损失, 因此对患者应该有明显的减重作用。但是之后患者的防御性进食抵消了一部分效应。另外, 实验发现使用 SGLT2 抑制剂后内源性糖产生增多并伴随着胰高血糖素水平升高。因胰高血糖素不调节肾脏糖异生, 所以增加的内源性糖主要来自肝脏。推测其原因可能是 SGLT2 也存在于胰岛细胞, 其中

$\alpha$  细胞上 SGLT2 的抑制引起胰高血糖素水平升高, 胰高血糖素与胰岛素比值增加, 这是增加肝脏输出葡萄糖的重要调控因素。因而胰高血糖素增高会抵消一部分 SGLT2 抑制剂排出尿糖增多来控制血糖的作用<sup>[62]</sup>。胰岛素绝对缺乏的 I 型糖尿病患者如果 SGLT2 抑制剂使用不当 (胰岛素减量过快), 大量糖分从尿液丢失, 机体动员脂肪分解, 升高的胰高血糖素会增加糖异生, 使肝脏中游离脂肪酸在线粒体中发生氧化反应变成酮体, 所以 I 型糖尿病患者中发生酮症酸中毒风险增高<sup>[63,64]</sup>。

SGLT2 转运葡萄糖被抑制后引起尿糖增加而不会损坏肾功能, 因为家族性 *SGLT2* 基因突变造成的 SGLT2 缺失的患者没有明显的肾功能受损。家族性肾性糖尿患者除了多尿, 尿糖排出外, 增加大都健康状况良好, 血糖、血压正常, 终生不出现严重的肾功能不全<sup>[65]</sup>, 而 SGLT2 抑制剂是否会损害 GFR 目前没有定论。因 T2DM 本身会伴有一定肾功能受损, 但 SGLT2 抑制对肾功能轻中度受损的患者因其增加尿钠、降压、降血容量、降低蛋白尿和改善肾小球高滤过甚至有一定的获益, 但严重肾功能不全的患者不建议使用。常见并发症包括生殖系统感染和泌尿系统感染, 以生殖系统感染率略高。而有泌尿系统感染病史者感染发生率显著增加, 且女性发生率高于男性<sup>[66]</sup>。但是在个人卫生习惯良好的患者, 其感染发生率并没有显著增加。低血糖是口服降糖药常见的不良反应, SGLT2 抑制剂由于不通过促进胰岛素分泌或增加胰岛素敏感性来发挥降糖作用, 故 SGLT2 抑制剂单用其低血糖发生率较低<sup>[67]</sup>。达格列净曾因其膀胱癌和乳腺癌风险而被食品药品监督管理局拒绝批准, 临床试验<sup>[64]</sup>与安慰剂相比服用达格列净患膀胱癌和乳腺癌几率有所增加, 所以高危患者仍应谨慎使用。该类药物因其独特的作用机制而拥有良好的应用前景, 但临床研究观察期限尚短, 仍需长期临床观察以评估其有效性及安全性。SGLT1 抑制剂由于胃肠道严重的不良反应以及易引起营养不良, 其临床应用还在进一步探索中。

## 7 结论

糖尿病患者有效控制血糖可以延缓疾病的进展并且降低并发症风险。糖尿病患者肾脏



上SGLT2表达增多葡萄糖重吸收增加, 因此抑制SGLT2可以不依赖胰岛素途径降低血糖. SGLTs抑制剂可用于T2DM各阶段而且对T1DM患者同样有效. 肾脏中SGLT2功能被抑制后揭示了SGLT1对于葡萄糖重吸收的作用, 加上肠道葡萄糖吸收作用, 为SGLT1/SGLT2双重抑制剂最大限度降低血糖提供了理论依据. SGLT1在体内多种细胞组织中表达, SGLTs抑制剂是否会影响这些功能, 以及尿中葡萄糖排出增加对肾脏功能是否有影响等问题还需进一步研究证实. GLP-1能促进胰岛素释放, 降低食欲, 抑制胰高血糖素释放等作用, 肠道中SGLT1对于GLP-1分泌的影响, 以及甜味受体对于SGLT1表达进一步揭示, 为糖尿病治疗提供了新的切入点.

## 8 参考文献

- Meyer C, Dostou JM, Welle SL, Gerich JE. Role of human liver, kidney, and skeletal muscle in postprandial glucose homeostasis. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002; 282: E419-E427 [PMID: 11788375 DOI: 10.1152/ajpendo.00032.2001]
- Gerich JE, Meyer C, Woerle HJ, Stumvoll M. Renal gluconeogenesis: its importance in human glucose homeostasis. *Diabetes Care* 2001; 24: 382-391 [PMID: 11213896]
- Meyer C, Stumvoll M, Nadkarni V, Dostou J, Mitrakou A, Gerich J. Abnormal renal and hepatic glucose metabolism in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1998; 102: 619-624 [PMID: 9691098 DOI: 10.1172/JCI2415]
- Marsenic O. Glucose control by the kidney: an emerging target in diabetes. *Am J Kidney Dis* 2009; 53: 875-883 [PMID: 19324482 DOI: 10.1053/j.ajkd.2008.12.031]
- Hediger MA, Rhoads DB. Molecular physiology of sodium-glucose cotransporters. *Physiol Rev* 1994; 74: 993-1026 [PMID: 7938229]
- Abdul-Ghani MA, Norton L, DeFronzo RA. Efficacy and safety of SGLT2 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Curr Diab Rep* 2012; 12: 230-238 [PMID: 22528597 DOI: 10.1007/s11892-012-0275-6]
- DeFronzo RA, Hompesch M, Kasichayanula S, Liu X, Hong Y, Pfister M, Morrow LA, Leslie BR, Boulton DW, Ching A, LaCreta FP, Griffen SC. Characterization of renal glucose reabsorption in response to dapagliflozin in healthy subjects and subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2013; 36: 3169-3176 [PMID: 23735727 DOI: 10.2337/dc13-0387]
- Abdul-Ghani MA, Norton L, DeFronzo RA. Role of sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT 2) inhibitors in the treatment of type 2 diabetes. *Endocr Rev* 2011; 32: 515-531 [PMID: 21606218 DOI: 10.1210/er.2010-0029]
- Mogensen CE. Maximum tubular reabsorption capacity for glucose and renal hemodynamics during rapid hypertonic glucose infusion in normal and diabetic subjects. *Scand J Clin Lab Invest* 1971; 28: 101-109 [PMID: 5093515 DOI: 10.3109/00365517109090668]
- List JF, Woo V, Morales E, Tang W, Fiedorek FT. Sodium-glucose cotransport inhibition with dapagliflozin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 650-657 [PMID: 19114612 DOI: 10.2337/dc08-1863]
- Devineni D, Morrow L, Hompesch M, Skee D, Vandeboosch A, Murphy J, Ways K, Schwartz S. Canagliflozin improves glycaemic control over 28 days in subjects with type 2 diabetes not optimally controlled on insulin. *Diabetes Obes Metab* 2012; 14: 539-545 [PMID: 22226086 DOI: 10.1111/j.1463-1326.2012.01558.x]
- Abdul-Ghani MA, DeFronzo RA, Norton L. Novel hypothesis to explain why SGLT2 inhibitors inhibit only 30-50% of filtered glucose load in humans. *Diabetes* 2013; 62: 3324-3328 [PMID: 24065789 DOI: 10.2337/db13-0604]
- Powell DR, DaCosta CM, Gay J, Ding ZM, Smith M, Greer J, Doree D, Jeter-Jones S, Mseeh F, Rodriguez LA, Harris A, Buhning L, Platt KA, Vogel P, Brommage R, Shadoan MK, Sands AT, Zambrowicz B. Improved glycemic control in mice lacking SglT1 and SglT2. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2013; 304: E117-E130 [PMID: 23149623 DOI: 10.1152/ajpendo.00439.2012]
- Wright EM, Loo DD, Hirayama BA. Biology of human sodium glucose transporters. *Physiol Rev* 2011; 91: 733-794 [PMID: 21527736 DOI: 10.1152/physrev.00055.2009]
- Gagnon DG, Bissonnette P, Lapointe JY. Identification of a disulfide bridge linking the fourth and the seventh extracellular loops of the Na<sup>+</sup>/glucose cotransporter. *J Gen Physiol* 2006; 127: 145-158 [PMID: 16446504 DOI: 10.1085/jgp.200509439]
- Wright EM, Hirayama BA, Loo DF. Active sugar transport in health and disease. *J Intern Med* 2007; 261: 32-43 [PMID: 17222166 DOI: 10.1111/j.1365-2796.2006.01746.x]
- Dominguez JH, Song B, Maianu L, Garvey WT, Qulali M. Gene expression of epithelial glucose transporters: the role of diabetes mellitus. *J Am Soc Nephrol* 1994; 5: S29-S36 [PMID: 7873742]
- Santer R, Calado J. Familial renal glucosuria and SGLT2: from a mendelian trait to a therapeutic target. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 133-141 [PMID: 19965550 DOI: 10.2215/CJN.04010609]
- Scholl-Bürgi S, Santer R, Ehrich JH. Long-term outcome of renal glucosuria type 0: the original patient and his natural history. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 2394-2396 [PMID: 15299100 DOI: 10.1093/ndt/gfh366]
- Santer R, Kinner M, Lassen CL, Schneppenheim R, Eggert P, Bald M, Brodehl J, Daschner M, Ehrich JH, Kemper M, Li Volti S, Neuhaus T, Skovby F, Swift PG, Schaub J, Klaerke D. Molecular analysis of the SGLT2 gene in patients with renal glucosuria. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2873-2882 [PMID: 14569097]
- Reimann F. Molecular mechanisms underlying nutrient detection by incretin-secreting cells. *Int Dairy J* 2010; 20: 236-242 [PMID: 20204054 DOI: 10.1016/j.idairyj.2009.11.014]
- Vrhovac I, Balen Eror D, Klessen D, Burger C,

## 同行评价

本文选题新颖, 内容丰富, 总结了SGLTs的生理学特征及作用, 为糖尿病治疗提供了新的切入点, 临床指导意义重大, 总体很好.

- Breljak D, Kraus O, Radović N, Jadrijević S, Aleksic I, Walles T, Sauvants C, Sabolic I, Koepsell H. Localizations of Na(+)-D-glucose cotransporters SGLT1 and SGLT2 in human kidney and of SGLT1 in human small intestine, liver, lung, and heart. *Pflugers Arch* 2015; 467: 1881-1898 [PMID: 25304002 DOI: 10.1007/s00424-014-1619-7]
- 23 Reimann F, Habib AM, Tolhurst G, Parker HE, Rogers GJ, Gribble FM. Glucose sensing in L cells: a primary cell study. *Cell Metab* 2008; 8: 532-539 [PMID: 19041768 DOI: 10.1016/j.cmet.2008.11.002]
- 24 Gribble FM, Williams L, Simpson AK, Reimann F. A novel glucose-sensing mechanism contributing to glucagon-like peptide-1 secretion from the GLUTag cell line. *Diabetes* 2003; 52: 1147-1154 [PMID: 12716745]
- 25 Kuhre RE, Frost CR, Svendsen B, Holst JJ. Molecular mechanisms of glucose-stimulated GLP-1 secretion from perfused rat small intestine. *Diabetes* 2015; 64: 370-382 [PMID: 25157092 DOI: 10.2337/db14-0807]
- 26 Moriya R, Shirakura T, Ito J, Mashiko S, Seo T. Activation of sodium-glucose cotransporter 1 ameliorates hyperglycemia by mediating incretin secretion in mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2009; 297: E1358-E1365 [PMID: 19808907 DOI: 10.1152/ajpendo.00412.2009]
- 27 Gorboulev V, Schürmann A, Vallon V, Kipp H, Jaschke A, Klessen D, Friedrich A, Scherneck S, Rieg T, Cunard R, Veyhl-Wichmann M, Srinivasan A, Balen D, Breljak D, Rexhepaj R, Parker HE, Gribble FM, Reimann F, Lang F, Wiese S, Sabolic I, Sendtner M, Koepsell H. Na(+)-D-glucose cotransporter SGLT1 is pivotal for intestinal glucose absorption and glucose-dependent incretin secretion. *Diabetes* 2012; 61: 187-196 [PMID: 22124465 DOI: 10.2337/db11-1029]
- 28 Dobbins RL, Greenway FL, Chen L, Liu Y, Breed SL, Andrews SM, Wald JA, Walker A, Smith CD. Selective sodium-dependent glucose transporter 1 inhibitors block glucose absorption and impair glucose-dependent insulinotropic peptide release. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2015; 308: G946-G954 [PMID: 25767259 DOI: 10.1152/ajpgi.00286.2014]
- 29 Zambrowicz B, Freiman J, Brown PM, Frazier KS, Turnage A, Bronner J, Ruff D, Shadoan M, Banks P, Mseeh F, Rawlins DB, Goodwin NC, Mabon R, Harrison BA, Wilson A, Sands A, Powell DR. LX4211, a dual SGLT1/SGLT2 inhibitor, improved glycemic control in patients with type 2 diabetes in a randomized, placebo-controlled trial. *Clin Pharmacol Ther* 2012; 92: 158-169 [PMID: 22739142 DOI: 10.1038/clpt.2012.58]
- 30 Powell DR, Smith M, Greer J, Harris A, Zhao S, DaCosta C, Mseeh F, Shadoan MK, Sands A, Zambrowicz B, Ding ZM. LX4211 increases serum glucagon-like peptide 1 and peptide YY levels by reducing sodium/glucose cotransporter 1 (SGLT1)-mediated absorption of intestinal glucose. *J Pharmacol Exp Ther* 2013; 345: 250-259 [PMID: 23487174 DOI: 10.1124/jpet.113.203364]
- 31 Nøhr MK, Pedersen MH, Gille A, Egerod KL, Engelstoft MS, Husted AS, Sichlau RM, Grunddal KV, Poulsen SS, Han S, Jones RM, Offermanns S, Schwartz TW. GPR41/FFAR3 and GPR43/FFAR2 as cosensors for short-chain fatty acids in enteroendocrine cells vs FFAR3 in enteric neurons and FFAR2 in enteric leukocytes. *Endocrinology* 2013; 154: 3552-3564 [PMID: 23885020 DOI: 10.1210/en.2013-1142]
- 32 Tolhurst G, Heffron H, Lam YS, Parker HE, Habib AM, Diakogiannaki E, Cameron J, Grosse J, Reimann F, Gribble FM. Short-chain fatty acids stimulate glucagon-like peptide-1 secretion via the G-protein-coupled receptor FFAR2. *Diabetes* 2012; 61: 364-371 [PMID: 22190648 DOI: 10.2337/db11-1019]
- 33 Wu T, Zhao BR, Bound MJ, Checklin HL, Bellon M, Little TJ, Young RL, Jones KL, Horowitz M, Rayner CK. Effects of different sweet preloads on incretin hormone secretion, gastric emptying, and postprandial glycemia in healthy humans. *Am J Clin Nutr* 2012; 95: 78-83 [PMID: 22158727 DOI: 10.3945/ajcn.111.021543]
- 34 Oguma T, Nakayama K, Kuriyama C, Matsushita Y, Yoshida K, Hikida K, Obokata N, Tsuda-Tsukimoto M, Saito A, Arakawa K, Ueta K, Shiotani M. Intestinal Sodium Glucose Cotransporter 1 Inhibition Enhances Glucagon-Like Peptide-1 Secretion in Normal and Diabetic Rodents. *J Pharmacol Exp Ther* 2015; 354: 279-289 [PMID: 26105952 DOI: 10.1124/jpet.115.225508]
- 35 Dyer J, Wood IS, Palejwala A, Ellis A, Shirazi-Beechey SP. Expression of monosaccharide transporters in intestine of diabetic humans. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2002; 282: G241-G248 [PMID: 11804845 DOI: 10.1152/ajpgi.00310.2001]
- 36 Burant CF, Flink S, DePaoli AM, Chen J, Lee WS, Hediger MA, Buse JB, Chang EB. Small intestine hexose transport in experimental diabetes. Increased transporter mRNA and protein expression in enterocytes. *J Clin Invest* 1994; 93: 578-585 [PMID: 8113395 DOI: 10.1172/JCI117010]
- 37 Dyer J, Salmon KS, Zibrik L, Shirazi-Beechey SP. Expression of sweet taste receptors of the T1R family in the intestinal tract and enteroendocrine cells. *Biochem Soc Trans* 2005; 33: 302-305 [PMID: 15667333 DOI: 10.1042/BST0330302]
- 38 Daly K, Al-Rammahi M, Arora DK, Moran AW, Proudman CJ, Ninomiya Y, Shirazi-Beechey SP. Expression of sweet receptor components in equine small intestine: relevance to intestinal glucose transport. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2012; 303: R199-R208 [PMID: 22552794 DOI: 10.1152/ajpregu.00031.2012]
- 39 Stearns AT, Balakrishnan A, Rhoads DB, Tavakkolizadeh A. Rapid upregulation of sodium-glucose transporter SGLT1 in response to intestinal sweet taste stimulation. *Ann Surg* 2010; 251: 865-871 [PMID: 20395849 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181d96e1f]
- 40 Dyer J, Vayro S, King TP, Shirazi-Beechey SP. Glucose sensing in the intestinal epithelium. *Eur J Biochem* 2003; 270: 3377-3388 [PMID: 12899695]
- 41 Moran AW, Al-Rammahi MA, Arora DK, Batchelor DJ, Coulter EA, Ionescu C, Bravo D, Shirazi-Beechey SP. Expression of Na<sup>+</sup>/glucose co-transporter 1 (SGLT1) in the intestine of piglets weaned to different concentrations of dietary carbohydrate. *Br J Nutr* 2010; 104: 647-655 [PMID: 20395849 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181d96e1f]



- 20385036 DOI: 10.1017/S0007114510000954]
- 42 Margolske RF, Dyer J, Kokrashvili Z, Salmon KS, Ilegems E, Daly K, Maillet EL, Ninomiya Y, Mosinger B, Shirazi-Beechey SP. T1R3 and gustducin in gut sense sugars to regulate expression of Na<sup>+</sup>-glucose cotransporter 1. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 15075-15080 [PMID: 17724332 DOI: 10.1073/pnas.0706678104]
  - 43 Kishi K, Tanaka T, Igawa M, Takase S, Goda T. Sucrase-isomaltase and hexose transporter gene expressions are coordinately enhanced by dietary fructose in rat jejunum. *J Nutr* 1999; 129: 953-956 [PMID: 10222385]
  - 44 Inoue S, Mochizuki K, Goda T. Jejunal induction of SI and SGLT1 genes in rats by high-starch/low-fat diet is associated with histone acetylation and binding of GCN5 on the genes. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 2011; 57: 162-169 [PMID: 21697636]
  - 45 Ramsanahie AP, Berger UV, Zinner MJ, Whang EE, Rhoads DB, Ashley SW. Effect of glucagon-like peptide-2 (GLP-2) on diurnal SGLT1 expression. *Dig Dis Sci* 2004; 49: 1731-1737 [PMID: 15628694]
  - 46 Ramsanahie A, Duxbury MS, Grikscheit TC, Perez A, Rhoads DB, Gardner-Thorpe J, Ogilvie J, Ashley SW, Vacanti JP, Whang EE. Effect of GLP-2 on mucosal morphology and SGLT1 expression in tissue-engineered neointestine. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2003; 285: G1345-G1352 [PMID: 12919941 DOI: 10.1152/ajpgi.00374.2002]
  - 47 Cheeseman CI. Upregulation of SGLT-1 transport activity in rat jejunum induced by GLP-2 infusion in vivo. *Am J Physiol* 1997; 273: R1965-R1971 [PMID: 9435650]
  - 48 Bjerknes M, Cheng H. Modulation of specific intestinal epithelial progenitors by enteric neurons. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 12497-12502 [PMID: 11572941 DOI: 10.1073/pnas.211278098]
  - 49 Jang HJ, Kokrashvili Z, Theodorakis MJ, Carlson OD, Kim BJ, Zhou J, Kim HH, Xu X, Chan SL, Juhaszova M, Bernier M, Mosinger B, Margolske RF, Egan JM. Gut-expressed gustducin and taste receptors regulate secretion of glucagon-like peptide-1. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 15069-15074 [PMID: 17724330 DOI: 10.1073/pnas.0706890104]
  - 50 Sato S, Hokari R, Kurihara C, Sato H, Narimatsu K, Hozumi H, Ueda T, Higashiyama M, Okada Y, Watanabe C, Komoto S, Tomita K, Kawaguchi A, Nagao S, Miura S. Dietary lipids and sweeteners regulate glucagon-like peptide-2 secretion. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2013; 304: G708-G714 [PMID: 23370677 DOI: 10.1152/ajpgi.00282.2012]
  - 51 Loflin P, Lever JE. HuR binds a cyclic nucleotide-dependent, stabilizing domain in the 3' untranslated region of Na<sup>(+)</sup>/glucose cotransporter (SGLT1) mRNA. *FEBS Lett* 2001; 509: 267-271 [PMID: 11741601]
  - 52 Lapuerta P, Zambrowicz B, Strumph P, Sands A. Development of sotagliflozin, a dual sodium-dependent glucose transporter 1/2 inhibitor. *Diab Vasc Dis Res* 2015; 12: 101-110 [PMID: 25690134 DOI: 10.1177/1479164114563304]
  - 53 Thomson SC, Rieg T, Miracle C, Mansoury H, Whaley J, Vallon V, Singh P. Acute and chronic effects of SGLT2 blockade on glomerular and tubular function in the early diabetic rat. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2012; 302: R75-R83 [PMID: 21940401 DOI: 10.1152/ajpregu.00357.2011]
  - 54 Ferdinand KC, White WB, Calhoun DA, Lonn EM, Sager PT, Brunelle R, Jiang HH, Threlkeld RJ, Robertson KE, Geiger MJ. Effects of the once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonist dulaglutide on ambulatory blood pressure and heart rate in patients with type 2 diabetes mellitus. *Hypertension* 2014; 64: 731-737 [PMID: 24980665 DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03062]
  - 55 Vallon V, Richter K, Blantz RC, Thomson S, Osswald H. Glomerular hyperfiltration in experimental diabetes mellitus: potential role of tubular reabsorption. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 2569-2576 [PMID: 10589696]
  - 56 Zambrowicz B, Lapuerta P, Strumph P, Banks P, Wilson A, Ogbaa I, Sands A, Powell D. LX4211 therapy reduces postprandial glucose levels in patients with type 2 diabetes mellitus and renal impairment despite low urinary glucose excretion. *Clin Ther* 2015; 37: 71-82.e12 [PMID: 25529979 DOI: 10.1016/j.clinthera.2014.10.026]
  - 57 Kim M, Platt MJ, Shibasaki T, Quaggin SE, Backx PH, Seino S, Simpson JA, Drucker DJ. GLP-1 receptor activation and Epac2 link atrial natriuretic peptide secretion to control of blood pressure. *Nat Med* 2013; 19: 567-575 [PMID: 23542788 DOI: 10.1038/nm.3128]
  - 58 Stenlöf K, Cefalu WT, Kim KA, Alba M, Usiskin K, Tong C, Canovatchel W, Meininger G. Efficacy and safety of canagliflozin monotherapy in subjects with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise. *Diabetes Obes Metab* 2013; 15: 372-382 [PMID: 23279307 DOI: 10.1111/dom.12054]
  - 59 Bailey CJ, Gross JL, Pieters A, Bastien A, List JF. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010; 375: 2223-2233 [PMID: 20609968 DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60407-2]
  - 60 Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 2117-2128 [PMID: 26378978 DOI: 10.1056/NEJMoa1504720]
  - 61 Ferrannini E, Muscelli E, Frascerra S, Baldi S, Mari A, Heise T, Broedl UC, Woerle HJ. Metabolic response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in type 2 diabetic patients. *J Clin Invest* 2014; 124: 499-508 [PMID: 24463454 DOI: 10.1172/JCI72227]
  - 62 Merovci A, Solis-Herrera C, Daniele G, Eldor R, Fiorentino TV, Tripathy D, Xiong J, Perez Z, Norton L, Abdul-Ghani MA, DeFronzo RA. Dapagliflozin improves muscle insulin sensitivity but enhances endogenous glucose production. *J Clin Invest* 2014; 124: 509-514 [PMID: 24463448 DOI: 10.1172/JCI70704]
  - 63 Peters AL, Buschur EO, Buse JB, Cohan P, Diner

- JC, Hirsch IB. Euglycemic Diabetic Ketoacidosis: A Potential Complication of Treatment With Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition. *Diabetes Care* 2015; 38: 1687-1693 [PMID: 26078479 DOI: 10.2337/dc15-0843]
- 64 Burki TK. FDA rejects novel diabetes drug over safety fears. *Lancet* 2012; 379: 507 [PMID: 22334883]
- 65 Calado J, Sznajder Y, Metzger D, Rita A, Hogan MC, Kattamis A, Scharf M, Tasic V, Greil J, Brinkert F, Kemper MJ, Santer R. Twenty-one additional cases of familial renal glucosuria: absence of genetic heterogeneity, high prevalence of private mutations and further evidence of volume depletion. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 3874-3879 [PMID: 18622023 DOI: 10.1093/ndt/gfn386]
- 66 Halimi S, Vergès B. Adverse effects and safety of SGLT-2 inhibitors. *Diabetes Metab* 2014; 40: S28-S34 [PMID: 25554069 DOI: 10.1016/S1262-3636(14)72693-X]
- 67 Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, Mainou M, Liakos A, Bekiari E, Sarigianni M, Matthews DR, Tsapas A. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013; 159: 262-274 [PMID: 24026259 DOI: 10.7326/0003-4819-159-4-201308200-00007]

编辑: 郭鹏 电编: 胡珊



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

## 《世界华人消化杂志》外文字符标准

**本刊讯** 本刊论文出现的外文字符应注意大小写、正斜体与上下角标。静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服po, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60=Bq, pH不能写PH或P<sup>H</sup>, *H. pylori*不能写成HP, T<sub>1/2</sub>不能写成tl/2或T<sub>1</sub>, V<sub>max</sub>不能写成Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示。如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种。如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*), *Ilex pubescens* Hook, et Arn. var. *glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验和概率*P*, 相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*)如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), 例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯), *N*-methylethanilide(*N*-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol(邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline(3-*O*-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine(右旋苯丙胺), *l*-dopa(左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸)。拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; *Ibid*, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m*(质量), *V*(体积), *F*(力), *p*(压力), *W*(功), *v*(速度), *Q*(热量), *E*(电场强度), *S*(面积), *t*(时间), *z*(酶活性, kat), *t*(摄氏温度, °C), *D*(吸收剂量, Gy), *A*(放射性活度, Bq),  $\rho$ (密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L),  $\phi$ (体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), *T*<sub>max</sub>, *C*<sub>max</sub>, *V*<sub>d</sub>, *T*<sub>1/2</sub> *CI*等。基因符号通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白。



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**  
8226 Regency Drive, Pleasanton,  
CA 94588, USA  
Fax: +1-925-223-8242  
Telephone: +1-925-223-8243  
E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

