



SGLT2的基因组学研究进展和SGLT2抑制剂的临床应用

邓晓霞, 田泾, 苏健芬

Advances in genomics of SGLT2 and clinical application of SGLT2 inhibitors

DENG Xiao-xia, TIAN Jing, SU Jian-fen

在线阅读 View online: <http://yxsj.smmu.edu.cn/cn/article/doi/10.12206/j.issn.2097-2024.202302006>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

社区药学门诊服务对2型糖尿病患者的管理效果分析

Analysis of the management effect of community pharmacy outpatient service on patients with type 2 diabetes mellitus

药学实践与服务. 2025, 43(7): 357-361 DOI: 10.12206/j.issn.2097-2024.202407002

度拉糖肽联合二甲双胍对肥胖型2型糖尿病患者机体代谢、体脂成分及血清脂肪因子的影响

Effects of dulaglutide combined with metformin on body metabolism, body fat composition and serum adipokines in obese patients with type 2 diabetes mellitus

药学实践与服务. 2024, 42(7): 305-309 DOI: 10.12206/j.issn.2097-2024.202305032

SARS-CoV-2主蛋白酶抑制剂和降解剂研究进展

Research progress on inhibitors and degraders of the main protease of SARS-CoV-2

药学实践与服务. 2025, 43(6): 259-269, 297 DOI: 10.12206/j.issn.2097-2024.202503064

Keap1-Nrf2通路在炎症疾病中的研究进展

Research progresses on Keap1-Nrf2 pathway in inflammatory diseases

药学实践与服务. 2025, 43(3): 97-108, 116 DOI: 10.12206/j.issn.2097-2024.202405013

M2型巨噬细胞外泌体喷剂对压力性损伤的疗效及作用机制

Therapeutic effects and mechanisms of M2 macrophage exosome spray on pressure injuries

药学实践与服务. 2025, 43(9): 436-442 DOI: 10.12206/j.issn.2097-2024.202503066

新型Hsp90抑制剂的设计合成及其抗真菌和抗肿瘤活性研究

Design, synthesis and antifungal and antitumor activity research of novel Hsp90 inhibitors

药学实践与服务. 2025, 43(3): 124-135 DOI: 10.12206/j.issn.2097-2024.202501019



关注微信公众号, 获得更多资讯信息

· 综述 ·

SGLT2 的基因组学研究进展和 SGLT2 抑制剂的临床应用

邓晓霞¹, 田 泾², 苏健芬^{1,2} (1. 广州市番禺区中心医院药学部, 广州, 番禺 511400; 2. 上海市长海医院药材科, 上海 200436)

[摘要] 钠-葡萄糖协同转运蛋白 2(SGLT2)参与了肾脏中大部分葡萄糖的重吸收, SGLT2 的抑制导致葡萄糖通过尿液排泄, 并导致临床相关的血糖和糖化血红蛋白(HbA1c)降低, 是 2 型糖尿病(T2DM)治疗中的一个新概念。随着糖尿病治疗药物基因组学的发展, SGLT2 表达有关的基因多态性与 SGLT2 抑制剂(SGLT2i)疗效之间关联性的研究正在成为糖尿病治疗领域的一大热点。目前发现 SGLT2 基因多态性可能对空腹血糖、HbA1c 以及胰岛素水平等糖尿病相关代谢特征产生一定影响, 并可能影响 T2DM 并发症的风险以及 SGLT2i 治疗的反应, 这在 T2DM 的治疗中具有重要意义。本文对国内外关于 SGLT2 基因多态性的研究进行综述, 并探讨其对 SGLT2i 在 T2DM 治疗中的影响。

[关键词] 药物基因组学; 基因多态性; 2 型糖尿病; 钠-葡萄糖共转运体-2(SGLT2)抑制剂

[文章编号] 2097-2024(2026)00-0001-05

[DOI] [10.12206/j.issn.2097-2024.202302006](https://doi.org/10.12206/j.issn.2097-2024.202302006)

Advances in genomics of SGLT2 and clinical application of SGLT2 inhibitors

DENG Xiao-xia¹, TIAN Jing², SU Jian-fen^{1,2} (1. Department of Pharmacy, Panyu Central Hospital, Guangzhou, Guangzhou, Panyu 511400 China; 2. Department of Medicinal Materials, Shanghai Changhai Hospital, Shanghai, 200436 China)

[Abstract] Sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) is involved in most glucose reabsorption in the kidney. Inhibition of SGLT2 leads to the excretion of glucose through urine and represents a new concept in the treatment of type 2 diabetes. With the development of pharmacogenomics, it was found that SGLT2 gene polymorphism had certain effects on fasting blood glucose, glycosylated hemoglobin and insulin levels, and may affect the risk of type 2 diabetes and response to treatment with SGLT2 inhibitors, which is of great significance in the treatment of T2DM. Domestic and international studies on SGLT2 gene polymorphism were reviewed and their effects on SGLT2 inhibitor (SGLT2i) in the treatment of T2DM were discussed in this paper.

[Key words] Pharmacogenomics; Gene polymorphism; type 2 diabetes mellitus; SGLT2 inhibitor

钠-葡萄糖协同转运蛋白 2(SGLT2)是一种钠依赖性的葡萄糖转运蛋白, 由溶质载体家族 5 成员 2 基因(SLC5A2)编码, SGLT 成员是多功能膜蛋白, 现有研究表明其具有从糖、单羧酸盐、氨基酸、维生素、渗透物和离子的钠偶联共转运到钠单向转运蛋白活性、尿素和水通道、葡萄糖感应、肿瘤抑制等一系列功能。SGLT2 主要在肾近端小管 S1 段特异表达, 是介导葡萄糖重吸收的主要转运蛋白; 当肾小球滤过液流经近端小管时, 葡萄糖和 Na^+ 与肾小管上皮细胞刷状缘的 SGLT2 结合, 以主动转运的方式进入肾小管上皮细胞, 完成葡萄糖的重吸收^[1]。

研究发现, 糖尿病患者 SGLT2 的表达显著高

[作者简介] 邓晓霞, 本科, 研究方向: 临床药学, Tel: 15818837331, Email: 1129826654@qq.com

[通信作者] 苏健芬, 硕士, 副主任药师, 研究方向: 内分泌临床药师, Tel: 15902090732, Email: suphen_so@163.com

于健康人, 肾脏对葡萄糖的重吸收增加, 进一步加重糖尿病患者的高血糖。SGLT2 抑制剂(SGLT2i)能够减少肾脏对葡萄糖的重吸收, 增加尿糖排泄从而降低高血糖, 且还有明确的心血管及肾脏获益证据, 2019 年新版《糖尿病/糖尿病前期和心血管疾病指南》中提出, SGLT2i 可作为 2 型糖尿病合并高危/极高危心血管风险或动脉粥样硬化性心血管疾病患者的一线及首选的治疗药物。但由于 SGLT2i 在我国上市时间晚, 临床应用时间短, 缺乏长期的临床研究, 因此临床使用中需密切关注药物疗效及安全性^[2]。

药物基因组学的研究表明, 糖尿病药物治疗的个体差异与药物转运蛋白、药物靶点、药物分解代谢酶和 2 型糖尿病(T2DM)风险基因的遗传多态性密切相关^[3, 4], 就 SGLT2i 而言, 有人提出常见的 SLC5A2 基因变异可能是药物遗传学研究的一个有希望的方向。

鉴于 SLC5A2 基因在 SGLT2i 治疗反应中的重要性,本文对关于 SGLT-2 基因多态性的研究进行综述,并在此基础上探讨其对 SGLT2i 在 T2DM 治疗中的影响。

1 SGLT2 基因的结构

编码 SGLT2 的基因位于 16 号染色体的 p11.2 →qter 处, SGLT2 主要表达于肾近曲小管前 S1 节段细胞的顶端膜上,在胰岛、肝脏、小脑、甲状腺、肌肉和心脏等组织也有极少量表达。不同物种的 SGLT2 具有较高的同源性,大概由 670~673 个氨基酸构成^[5]。人类 SGLT2 由 672 个氨基酸构成,大小约为 75kD,具有 14 个跨膜结构域,能够被高度糖基化。其中 14 个外显子跨越约 7 000 个基因组 DNA,外显子 13 和 14 与在相反链上被称为 C16orf58 基因的外显子 13 重叠^[6]。

2 SGLT2 基因的基因多态性

已有文献报道证实的 SGLT2 基因多态性主要是单核苷酸多态性, SGLT2 基因中存在多个 SNP 位点。Wang 等^[7] 使用 UK Biobank 资源, 鉴定了位于 SLC5A2 基因或 5' 和 3' 侧翼区 25kb 内的 264 个 SNP, 其中 91 个具有小于 1% 的等位基因频率, 27 个 SNP 与糖化血红蛋白 (HbA1c) 相关。根据千人基因组计划的公开数据, 6 个常见 SLC5A2 基因的 SNP 为: 内含子 1 中的 rs9924771G/A、rs11646054G/C、rs3116149G/A 和 rs9934336G/A, 以及内含子 5 中的 rs3813008G/A 和 rs3116150G/A^[8]。

3 SGLT2 基因多态性的研究进展

3.1 SGLT2 基因多态性对 T2DM 及糖尿病相关代谢特征和 SGLT2i 治疗反应的影响

SGLT2 由位于人类染色体 16p11.2 上的 SLC5A2 基因编码。SLC5A2 基因中几个罕见突变影响 SGLT2 表达、膜定位或转运蛋白功能, 并导致家族性肾性糖尿, 其特征是在正常血糖水平的情况下尿糖排泄异常高。除了这些罕见的错义突变外, SLC5A2 基因中还报道了几种常见的遗传变异, 研究发现这些变异可能在葡萄糖稳态中发挥作用, 并可能影响 T2DM 的风险以及对 SGLT2i 治疗的反应^[2,9]。

Enigk 等^[10] 研究了 SLC5A2 中常见 4 个 SNP (rs9934336、rs3813007、rs3813008 和 rs3116150) 对 T2DM 和相关代谢特征的影响。所研究的

SNP 均未显示与 T2DM 风险相关, 而在 Sorbs 队列 907 名的非糖尿病受试者中, rs9934336G 等位基因与口服葡萄糖耐量试验中 30 min 血糖、120 min 胰岛素浓度和 120 min 血糖曲线下面积 (AUC) 相关 ($p < 0.05$)。在柏林队列的糖耐量受损和空腹血糖受损亚组中, rs9934336 与 60 min 血糖相关 ($p < 0.05$)。两个队列的联合分析中, rs9934336 与非糖尿病受试者 ($n = 2590$) 的 120 min 胰岛素浓度相关 (校正 $p < 0.05$)。此研究表明 SLC5A2 遗传变异在非糖尿病个体, 尤其是糖耐量受损和空腹血糖受损亚组的胰岛素和葡萄糖水平调节中的作用。

为研究 SLC5A2 遗传变异对 T2DM 危险因素 (例如超重、胰岛素抵抗和 β 细胞衰竭) 的影响, Zimdahl 等^[8] 对 T2DM 风险增加的广泛表型横断面研究人群 ($n = 2600$) 进行研究, SLC5A2 中 4 个常见 SNP (rs9934336、rs3116149、rs3813008 和 rs3116150) 均未影响糖尿病相关代谢体征, 如体脂、胰岛素敏感性/抵抗性、胰岛素释放、HbA1c、血浆葡萄糖或收缩压等 (所有 $p \geq 0.0083$)。该研究结果与 Enigk 等前述报道的不一致^[10]。此外, 他们从来自四项 III 期临床试验患者 (603 人接受恩格列净, 305 人接受安慰剂) 中研究了 SLC5A2 中五个常见 SNP (rs11646054GG>C、rs3116149G>A、rs9934336G>A、rs3813008G>A 和 rs3116150G>A) 是否通过干扰 T2DM 患者对恩格列净治疗的反应而具有药物遗传学相关性, 发现 SLC5A2 常见的基因多态性与恩格列净治疗反应之间缺乏关联, 并且与恩格列净治疗患者的 HbA1c 水平、空腹血糖、体重或收缩压无关^[8]。

Bonner 等^[11] 发现 SGLT2i 或可增加胰高血糖素的分泌, 证明了 SGLT2 在胰岛分泌胰高血糖素的 α 细胞中表达。受 SGLT2 在调节胰高血糖素释放中的这种新作用的启发, Ordelheide 等^[12] 研究在 375 名 T2DM 风险增加的健康受试者队列中, 测试的四个标记 SNP 在任何情况下均与空腹状态或 OGTT 葡萄糖激发时的血浆胰高血糖素浓度没有相关性。

Jamalizadeh 等^[13] 对 14 例既往治疗无效的 T2DM 患者, 加用恩格列净 10 mg, 治疗 6 个月后平均空腹血糖 (FBS)、餐后 2 h、白蛋白/肌酐比和总胆固醇显著降低。SLC5A2 (rs11646054) 的变异可能与恩格列净的疗效相关, GG 基因型患者在 SGLT2i 治疗后 FBS 下降。但基于小样本量, 检测适度 SNP 对 T2DM 的影响的统计能力有限, SLC5A2 (rs11646054) 变异对恩格列净临床疗效的

影响可以忽略不计。

3.2 SGLT2 基因多态性与 T2DM 患者并发症之间的相关性

Klen 等^[14] 从 181 名临床特征良好的斯洛文尼亚 T2DM 患者的 SLC5A2 rs9934336 G>A 多态性的基因分型中, 在显性遗传模型下, SLC5A2 rs9934336 与空腹血糖水平升高($p < 0.001$)和 HbA1c 水平显著相关($p = 0.030$)。在调整 T2DM 病程后, 与非携带者相比, 携带至少一个多态性 SLC5A2 rs9934336 A 等位基因的携带者患糖尿病视网膜病变的风险显著高于非携带者, 但未观察到与其他微血管或大血管并发症的风险相关。

Drexel 等^[15] 研究 1684 名接受冠状动脉造影的高危心血管患者(包括 400 名 T2DM 患者)中常见的 SLC5A2 SNP(rs9934336、rs3813008、rs3116150) 与葡萄糖稳态以及心血管疾病之间的联系。发现变体 rs9934336 与 HbA1c 降低显著相关($p=0.023$)。此外, 他们结合本研究和之前数据(Enigk^[10] 等人和 Zimdahl^[8] 等人的研究), 进行了荟萃分析, 观察到变体 rs9934336 与 T2DM 的显著关联, 但在 7.6±2.7 年的随访中, 该 SNP 与 T2DM 患者的冠状动脉疾病(CAD)或心血管事件发生率无关。

Katzmann 等^[16] 在来自 UK Biobank 的 416 737 名及路德维希港风险和心血管健康研究(LURIC)的 3 316 名心血管事件高风险参与者的验证队列中研究了 SLC5A2 SNP 与心力衰竭之间的关联。在 UK Biobank 中发现 SLC5A2 变异与普遍或偶发心力衰竭的风险相关, 这种关联由多种机制介导, 也存在于没有 T2DM 或 CAD 的参与者中。LURIC 研究证实, SLC5A2 变异或遗传评分与动脉粥样硬化性心血管疾病结果无关。

目前, 对于 SGLT2i 的研究集中在影响肾脏葡萄糖重吸收的基因(例如 SLC5A2)上, 但尚未发现 SLC5A2 变异对 SGLT2i 治疗的反应之间关系。由于遗传效应小、样本量小、统计能力有限、基因-药物相互作用统计数据不足和混杂因素的解释不充分以及缺乏重复研究, 纳入研究的相关性有限。药物遗传学领域仍处于新兴领域, 关于基因变异在新型降糖药物治疗效果中发挥的作用仍缺乏研究, 需要进一步研究来探索 SGLT2 转运蛋白遗传变异性是否会影响 SGLT2i 的治疗结果^[17]。

4 SGLT2 抑制剂的临床应用及不良反应

4.1 治疗 T2DM 的新选择

T2DM 是一种代谢性疾病, 由外周胰岛素分泌

不足或胰岛素抵抗引起的, 从而导致高血糖^[5]。SGLT2 参与了肾脏中大部分葡萄糖的重吸收, 通过抑制 SGLT2 来靶向调节肾脏葡萄糖排泄是一种降低高血糖的新选择。这种有益效果的证据不仅来自家族性肾糖尿(FRG)患者, 还来自根皮昔, 一种从苹果树根皮中分离出来的天然产物, 抑制肾葡萄糖重吸收并将葡萄糖从尿液排出。通过糖尿病动物模型已经证实根皮昔与降低血糖、改善胰岛素敏感性有关。但根皮昔被停用, 因为它容易水解且肠道吸收不良, 并且它对 SGLT1 和 SGLT2 是非选择性抑制^[18]。

为了克服以上缺点, 通过修饰根皮昔结构得到了根皮昔 C-葡萄糖苷衍生物达格列净, 其对 SGLT2 的选择性是 SGLT1 的 1 200 倍, 完成对 T2DM 临床前研究和临床实践后, 2014 年美国 FDA 批准用于治疗 T2DM^[19]。此后又研发出一些新的 C-葡萄糖苷衍生物, 目前全球已上市的 SGLT2i 包括: 卡格列净、达格列净、恩格列净、埃格列净、伊格列净、鲁格列净、托格列净^[18]。

与其他降糖药相比, 无论 T2DM 的胰岛素量或敏感性如何, SGLT2i 均能显著降低血糖和 HbA1c 水平^[18]。大量研究表明, 它们在单药治疗中可将 HbA1c 的比例降低 0.80~1.03, 与其他降糖药联合使用可降低 0.71~0.93, 且不增加体重或产生低血糖(这是传统降糖药常见的不良反应)^[9]。

4.2 心血管和肾脏保护作用

EMPA-REG OUTCOME 试验^[20]、CANVAS 实验^[21]、DECLARE-TIMI 58 实验^[22] 这些大规模的临床终点试验均证实了 SGLT-2i 的心血管保护作用。关于 SGLT2i 的心血管保护机制有多种理论: SGLT2i 增加钠的排泄, 从而减少血管内容量, 导致收缩压显著降低, 后负荷减少, 心肌耗氧量减少; SGLT2i 也影响神经体液通路, 特别是抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统, 使血管紧张素 II 水平下降, 达到有效的降压效果; 轻度高酮血症导致 β -羟基丁酸的吸收和氧化增加, 有助于改善心脏功能; 所有这些机制都显著降低了心力衰竭(HF)的风险^[9]。研究者进一步比较了 SGLT2i 对射血分数不同患者的治疗效果, 证实了恩格列净和达格列净能改善射血分数降低的心衰患者的心脏及肾脏预后^[23,24]。

在肾脏病领域, EMPEROR-reduced^[24] 及 DAPA-CKD^[25] 实验均证实了恩格列净和达格列净对非糖尿病慢性肾脏疾病的肾脏保护作用, 有助于慢性肾脏疾病的治疗及预防。在作用机理上, SGLT2i 可降低肾小管葡萄糖吸收、减轻体重、降

低收缩压和肾小球内压力、减少白蛋白尿的发生,并减缓肾小球滤过率(eGFR)的降低^[21,26,27]。不仅如此,最近的数据支持 SGLT2i 可使肾脏氧化应激降低 50% 以上,减缓血管紧张素原增加并降低 NLRP3 炎症小体活性^[28-30]。CREDENCE 研究检查了患有 T2DM 和既往慢性肾病患者的肾结局。接受血管紧张素转换酶(ACE)抑制剂或血管紧张素 II 抑制剂(ARB)的患者被分配到安慰剂组或卡格列净组,卡格列净组肾功能衰竭和心血管事件的风险较低^[27]。eGFR ≥ 30 ml/min 的晚期肾病患者被纳入 EMPA-REG 研究,恩格列净减缓了肾功能衰竭的进展,并且该组临床相关的肾脏事件较少^[31]。

ADA-EASA 一致认为,在有明确 ASCVD、心力衰竭或慢性肾脏疾病(CKD)的 T2DM 患者,以及需要减轻体重和过度低血糖问题的患者,建议优先使用 SGLT2i 和 GLP-1 受体激动剂(只要估计的 eGFR 足够)^[18]。

4.3 降脂作用和降尿酸作用

T2DM 患者常伴有高脂血症或高尿酸血症。脂血症加速胰岛 β 细胞恶化,导致血管内皮功能紊乱,加速动脉粥样硬化;高尿酸不仅引发心血管事件的危险,还使肾脏血管收缩,激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统,引起高血压。SGLT2i 可能会降低甘油三酯水平,这可能是由于提高了胰岛素敏感性以及降低了细胞功能中的糖毒性,从而降低了肝脏合成并增加了富含甘油三酯的脂蛋白的分解代谢^[32]。另外, SGLT2i 还抑制肾小管尿酸转运蛋白,减少尿酸重吸收,从而使血尿酸的水平降低 10% ~ 15%^[33]。

4.4 不良反应

SGLT2i 发生低血糖的风险很低。最常见的副作用是由糖尿引起的真菌感染易感性增加,一般发生在用药初期且程度较轻,抗感染治疗后通常不必停用 SGLT2i^[9]。达格列净可能更常见鼻咽炎^[34]。一些临床试验发现达格列净与膀胱癌和乳腺癌风险增加之间存在关联^[35]。T2DM 患者很少发生危及生命的糖尿病酮症酸中毒(DKA),服用 SGLT2i 期间出现恶心、呕吐、乏力等表现时,应考虑是否发生 DKA 并积极处理^[36]。CANVAS 项目研究发现,在卡格列净组既往有神经病变、截肢和外周血管疾病的患者中,踝关节以下截肢的风险增加^[37]。据报道,在卡格列净使用者中,特别是在 eGFR 较低且因心血管疾病而使用较多利尿剂的老年患者中,骨矿物质密度损失和骨折风险增加^[38]。

5 总结和展望

药物遗传学发现遗传差异不仅影响疾病的发生及其进展,还影响所用药物的剂型与剂量、治疗效果以及药物不良反应的风险,这有助于开发个性化药物治疗方法。

SLC5A2 中的变异为药物遗传学研究提供了一个有前景的靶标, SGLT2i 的研究为糖尿病的治疗带来了福音,其不依赖于内源性胰岛素而发挥降糖作用,还可减轻体重、改善血压和血脂代谢从而保护其他脏器。但对其作用靶点及其基因多态性的研究并不多,可用的少数数据表明 SLC5A2 变体对 SGLT2i 治疗的反应没有临床相关差异,尽管有证据表明 SGLT2 多态性可能在血糖控制中发挥作用以及与 T2DM 并发症的风险之间存在生物学合理关联,但在遗传信息可能用于 T2DM 治疗的进一步个性化之前,需要更多证据证明它们对 SGLT2i 治疗结果的影响。

对 SGLT2 转运机制及遗传学变异性进行更广泛深入的研究来探讨 SGLT2 的遗传变异性是否会影响 SGLT2i 的治疗结果,使 SGLT2i 能够更加安全、有效的用于 T2DM 的治疗,具有重大的临床意义。

【参考文献】

- [1] SANTER R, CALADO J. Familial renal glucosuria and SGLT2: from a Mendelian trait to a therapeutic target[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2010, 5(1): 133-141.
- [2] 李丹. 钠-葡萄糖转运蛋白 2 的新降糖候选药物的发现研究 [J]. 医药卫生科技, 2017, 7(1): 1-99.
- [3] SAXENA M, SRIVASTAVA N, BANERJEE M. Association of IL-6, TNF- α and IL-10 gene polymorphisms with type 2 diabetes mellitus[J]. *Mol Biol Rep*, 2013, 40(11): 6271-6279.
- [4] VATS P, CHANDRA H, BANERJEE M. Glutathione S-transferase and Catalase gene polymorphisms with Type 2 diabetes mellitus[J]. *Dis Mol Med*, 2013, 1(3): 46.
- [5] 王晶, 刘哲. 钠-葡萄糖同向转运蛋白 2(SGLT2)及其抑制剂研究进展 [J]. 延安大学学报(医学科学版), 2011, 9(3): 4-5.
- [6] CHEN J, WILLIAMS S, HO S, et al. Quantitative PCR tissue expression profiling of the human SGLT2 gene and related family members[J]. *Diabetes Ther*, 2010, 1(2): 57-92.
- [7] WANG S Q, SAID M A, GROOT H E, et al. Search for a functional genetic variant mimicking the effect of SGLT2 inhibitor treatment[J]. *Genes*, 2021, 12(8): 1174.
- [8] ZIMDAHL H, HAUPT A, BRENDEL M, et al. Influence of common polymorphisms in the SLC5A2 gene on metabolic traits in subjects at increased risk of diabetes and on response to empagliflozin treatment in patients with diabetes[J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2017, 27(4): 135-142.
- [9] KLEN J, DOLŽAN V. Treatment response to SGLT2 inhibitors: from clinical characteristics to genetic variations[J]. *Int J Mol*

- Sci, 2021, 22(18): 9800.
- [10] ENIGK U, BREITFELD J, SCHLEINITZ D, et al. Role of genetic variation in the human sodium-glucose cotransporter 2 gene(SGLT2)in glucose homeostasis[J]. Pharmacogenomics, 2011, 12(8): 1119-1126.
- [11] BONNER C, KERR-CONTE J, GMYR V, et al. Inhibition of the glucose transporter SGLT2 with dapagliflozin in pancreatic alpha cells triggers glucagon secretion[J]. Nat Med, 2015, 21(5): 512-517.
- [12] ORDELHEIDE A M, BÖHM A, KEMPE-TEUFEL D, et al. Common variation in the sodium/glucose cotransporter 2 gene SLC5A2 does neither affect fasting nor glucose-suppressed plasma glucagon concentrations[J]. PLoS One, 2017, 12(5): e0177148.
- [13] JAMALIZADEH M, HASANZAD M, SARHANGI N, et al. Pilot study in pharmacogenomic management of empagliflozin in type 2 diabetes mellitus patients[J]. J Diabetes Metab Disord, 2021, 20(2): 1407-1413.
- [14] KLEN J, GORIČAR K, DOLŽAN V. Genetic variability in sodium-glucose cotransporter 2 influences glycemic control and risk for diabetic retinopathy in type 2 diabetes patients[J]. J Med Biochem, 2020, 39(3): 276-282.
- [15] DREXEL H, LEIHERER A, SAELEY C H, et al. Are SGLT2 polymorphisms linked to diabetes mellitus and cardiovascular disease? Prospective study and meta-analysis[J]. Biosci Rep, 2019, 39(8): BSR20190299.
- [16] KATZMANN J L, MASON A M, MÄRZ W, et al. Genetic variation in sodium-glucose cotransporter 2 and heart failure[J]. Clin Pharmacol Ther, 2021, 110(1): 149-158.
- [17] RATHMANN W, BONGAERTS B. Pharmacogenetics of novel glucose-lowering drugs[J]. Diabetologia, 2021, 64(6): 1201-1212.
- [18] 侯幸赟, 郑骄阳. 2型糖尿病新一代降糖药的药物基因组学的最新进展 [J]. 中国医院药学杂志, 2021, 41(1): 103-114.
- [19] MENG W, ELLSWORTH B A, NIRSCHL A A, et al. Discovery of dapagliflozin: a potent, selective renal sodium-dependent glucose cotransporter 2(SGLT2)inhibitor for the treatment of type 2 diabetes[J]. J Med Chem, 2008, 51(5): 1145-1149.
- [20] ZINMAN B, WANNER C, LACHIN J M, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes[J]. N Engl J Med, 2015, 373(22): 2117-2128.
- [21] NEAL B, PERKOVIC V, MAHAFFEY K W, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes[J]. N Engl J Med, 2017, 377(7): 644-657.
- [22] WIVIOTT S D, RAZ I, BONACA M P, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes[J]. N Engl J Med, 2019, 380(4): 347-357.
- [23] MCMURRAY J J V, SOLOMON S D, INZUCCHI S E, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction[J]. N Engl J Med, 2019, 381(21): 1995-2008.
- [24] PACKER M, ANKER S D, BUTLER J, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure[J]. N Engl J Med, 2020, 383(15): 1413-1424.
- [25] HEERSPINK H J L, STEFÁNSSON B V, CORREA-ROTTER R, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease[J]. N Engl J Med, 2020, 383(15): 1436-1446.
- [26] CHERNEY D Z I, HEERSPINK H J L, FREDERICH R, et al. Effects of ertugliflozin on renal function over 104 weeks of treatment: a post hoc analysis of two randomised controlled trials[J]. Diabetologia, 2020, 63(6): 1128-1140.
- [27] PERKOVIC V, JARDINE M J, NEAL B, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy[J]. N Engl J Med, 2019, 380(24): 2295-2306.
- [28] WOODS T C, SATOU R, MIYATA K, et al. Canagliflozin prevents intrarenal angiotensinogen augmentation and mitigates kidney injury and hypertension in mouse model of type 2 diabetes mellitus[J]. Am J Nephrol, 2019, 49(4): 331-342.
- [29] HEERSPINK H J L, PERCO P, MULDER S, et al. Canagliflozin reduces inflammation and fibrosis biomarkers: a potential mechanism of action for beneficial effects of SGLT2 inhibitors in diabetic kidney disease[J]. Diabetologia, 2019, 62(7): 1154-1166.
- [30] YARIBEYGI H, BUTLER A E, ATKIN S L, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and inflammation in chronic kidney disease: possible molecular pathways[J]. J Cell Physiol, 2018, 234(1): 223-230.
- [31] WANNER C, INZUCCHI S E, LACHIN J M, et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes[J]. N Engl J Med, 2016, 375(4): 323-334.
- [32] FILIPPAS-NTEKOUAN S, TSIMIHODIMOS V, FILIP-PATOS T, et al. SGLT-2 inhibitors: pharmacokinetics characteristics and effects on lipids[J]. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2018, 14(11): 1113-1121.
- [33] 李钰哲, 王丽晖. 钠-葡萄糖共转运蛋白2抑制剂的研究进展 [J]. 解放军医药杂志, 2019, 31(9): 112-116.
- [34] SCHEEN A J. Pharmacodynamics, efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter type 2(SGLT2)inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus[J]. Drugs, 2015, 75(1): 33-59.
- [35] KOHAN D E, FIORETTO P, TANG W H, et al. Long-term study of patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment shows that dapagliflozin reduces weight and blood pressure but does not improve glycemic control[J]. Kidney Int, 2014, 85(4): 962-971.
- [36] DONNAN J R, GRANDY C A, CHIBRIKOV E, et al. Comparative safety of the sodium glucose co-transporter 2(SGLT2)inhibitors: a systematic review and meta-analysis[J]. BMJ Open, 2019, 9(1): e022577.
- [37] MATTHEWS D R, LI Q, PERKOVIC V, et al. Effects of canagliflozin on amputation risk in type 2 diabetes: the CANVAS Program[J]. Diabetologia, 2019, 62(6): 926-938.
- [38] CIANCIOLI G, DE PASCALIS A, CAPELLI I, et al. Mineral and electrolyte disorders with SGLT2i therapy[J]. JBMR Plus, 2019, 3(11): e10242.