

## 基于 SGLT2 受体蛋白的新型糖尿病药物的研究进展

陈福欣<sup>1</sup>, 龚频<sup>2</sup>, 周安宁<sup>1\*</sup> (1.西安科技大学化学与化工学院, 西安 710054; 2.陕西科技大学生命科学与工程学院, 西安 710021)

**摘要:** 目的 钠-葡萄糖共转运蛋白 2(SGLT2)是肾小管上负责将尿糖重新吸收为血糖的重要转运蛋白, 对该蛋白的抑制可以使糖从血液中转移进入尿液。本文总结了目前各大药物公司在研的 SGLT2 抑制剂的构效关系及其临床研究进展。方法 综述了近年来国内外相关报道, 对 O,C,N-糖苷类和非糖苷类 SGLT2 抑制剂的药理、药效和药代学进行讨论, 并就其临床研究及开发上市状况进行概述。结果 SGLT2 抑制剂的结构与其药理活性和代谢稳定性间的关系是该类药物研发的重点。结论 SGLT2 抑制剂与降糖作用的构效关系, 对开发新一代治疗糖尿病药物具有重要意义。

**关键词:** 二型糖尿病; SGLT2; 转运蛋白; 降糖

中图分类号: R969.3

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2012)08-0687-06

### Progress Research on Novel Anti-Diabetes Drugs Based on SGLT2 Receptor Protein

CHEN Fuxin<sup>1</sup>, GONG Pin<sup>2</sup>, ZHOU Anning<sup>1\*</sup> (1.Department of Chemistry and Chemical Engineering, Xi'an University of Science and Technology, Xi'an 710054, China; 2.College of Life Science and Engineering, Shaanxi University of Science and Technology, Xi'an 710021, China)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** Sodium-dependent glucose cotransporter 2(SGLT2) is the important transporter protein on renal tubules which is responsible for the re-absorbance of urine glucose to blood glucose. This review summaries various of SGLT2 inhibitors and emphasis on the SAR and clinical research. **METHODS** According to the correlative reports in recent years, various of SGLT2 inhibitor, including O-glycoside, C-glycoside, N-glycoside and non-glycoside were discussed about their pharmacology pharmacodynamics and pharmacokinetics. **RESULTS** It was important for the drug's R&D to identify the relationship between the structure of inhibitors and their activity and metabolic stability. **CONCLUSION** It is essential to grasp the SAR of SGLT2 inhibitor and their hypoglycemic effect for the discovery of new generation diabetes drugs.

**KEY WORDS:** diabetes mellitus type 2; SGLT2; cotransport protein; hypoglycemic agents

全世界二型糖尿病或非胰岛素依赖的糖尿病(NIDDM)患者的数量正在飞速的增长, 据国际糖尿病联合会的统计, 到 2007 年为止, NIDDM 患者已超过 2.5 亿, 更可怕的是这一数字到 2025 年可能会超过 3.8 亿<sup>[1]</sup>。30 年前在中国还非常罕见的糖尿病患者, 也已悄悄攀升到了 0.92 亿, 而且还有近 1.5 亿的潜在糖尿病患者<sup>[2]</sup>。NIDDM 所导致的糖尿病综合症, 包括视网膜疾病、肾病、下肢瘫痪以及心血管方面的疾病都严重威胁着人们的健康, 通过药物控制血糖水平是治疗糖尿病的重要手段之一。那么, 现在的药物能否有效控制糖尿病呢? 根据 National Health and Nutrition Evaluation Study(NHANES)的统计, 在医疗条件较好的美国, 1999 到 2000 年间, 经药物治疗后, 仅 36% 的糖尿病患者的 HbA1C<7%(糖基化的血红

蛋白, 医学上糖尿病血糖得到控制的重要检测标准)<sup>[3]</sup>。HbA1C 的降低对心脑血管疾病有辅助治疗作用, 尤其是对心肌梗塞有极大的帮助<sup>[4]</sup>。目前糖尿病药物研发的目的, 已不仅仅是降低血糖, 设法降低 HbA1C 才是标本兼治的办法。

#### 1 现有的糖尿病药物

早期的糖尿病药物有双胍类(如二甲双胍)<sup>[5]</sup>、磺酰尿类(如格列美脲)<sup>[6]</sup>、葡萄糖苷酶抑制剂类(如阿卡波糖)<sup>[7]</sup>、恶唑烷酮类(如罗格列酮)<sup>[8]</sup>等。此类药物的靶器官集中在肝脏、小肠或是胰腺, 其降糖方式多是通过降低葡萄糖的合成或小肠对葡萄糖的吸收等。

新型糖尿病治疗药物多集中在 GLP1 类似物(如, exenatide)<sup>[9]</sup>、PPAR $\gamma$  激动剂(如, 莫格他唑)<sup>[10]</sup>、DPP-IV 抑制剂(如, 西格列汀)<sup>[11]</sup>等方面, 这一类

基金项目: 西安科技大学博士启动基金(A5031018, 2010020)

作者简介: 陈福欣, 男, 博士, 讲师 Tel: (029)85583183  
Tel: (029)85583181 E-mail: zhouanning2004@yahoo.com.cn

E-mail: chenfuxin@yahoo.com.cn \*通信作者: 周安宁, 男, 博士, 教授

药物多是作用在刺激  $\beta$ -细胞分泌胰岛素-增加 GLP(或降低酶对 GLP 的降解)这条生理通路上,笔者之前研发的苯并噻唑类 DPP-IV 抑制剂<sup>[12]</sup>,通过抑制 DPP-IV 的活性,从而达到降低 GLP 降解的目的,进而增加葡萄糖的分解。此类药物的优点是不直接作用于葡萄糖的合成和吸收过程,而是在其代谢途经的某一个中间环节上进行调控,因此,极大的降低了对肝脏、小肠等器官的干扰,有效的降低了糖尿病药物的毒性。但是,其缺点也是显而易见的,如,对  $\beta$ -细胞的长期刺激非常容易产生耐药<sup>[13]</sup>。因此,继续寻找治疗糖尿病的新靶标是药理学、药物化学的研究重点,其中,对钠-葡萄糖共转运蛋白(SGLTs)的研究为糖尿病的治疗提供了一条新的途径<sup>[14]</sup>。

## 2 SGLT2 的生理学基础

SGLTs 介导肾脏中葡萄糖的重新吸收,它是肾小管细胞上的膜蛋白,其主要作用是转运某些离子和小分子。人的 SGLTs 有两种,分别是 SGLT1 和 SGLT2,并且有不同的基因编码<sup>[15]</sup>。SGLT2 主要表达于肾小管的 S1 部位,是一种低亲和性、高负载的协调转运蛋白,其负责肾脏中大部分的葡萄糖的重新吸收(有文献报道在 90%左右,约  $140 \text{ g}\cdot\text{d}^{-1}$ ); SGLT1 则位于肾小管的 S3 部位,是一种高亲和性、低负载的协调转运蛋白,与 SGLT2 所不同的是其还在小肠和心脏中有表达。现有糖尿病药物大多是通过刺激  $\beta$ 细胞分泌胰岛素来达到降血糖的目的,而 SGLT2 抑制剂则通过抑制 SGLT2 阻止肾脏中葡萄糖的重新吸收,使葡萄糖无法从尿液进入血液,从而达到降低血糖的目的,这为高血糖的控制和糖尿病的治疗提供了一条新的不依赖胰岛素的途径。

一个有趣的现象是服用了 SGLT2 抑制剂类药物的糖尿病患者,其尿糖含量非但不会降低,反而会大幅度的升高<sup>[16]</sup>,不过,患者不必担心,其血糖含量会逐步的趋于正常,因为,大部分的糖会从尿中排除,而不会进入血液循环系统。降低的血糖反过来又会逐步降低蛋白的糖基化水平、提高肝脏和其他组织中胰岛素的敏感性、改善  $\beta$ 细胞的功能,并最终起到治疗糖尿病的目的。此外,这一途径通过葡萄糖的排出还可以降低体质量和能量的总摄入量<sup>[17]</sup>。值得一提的是, SGLT2 主要在肾小管细胞中存在,抑制剂对其他细胞和组织器官的影响相对较小,因此有利于此类新药的研发。

## 3 SGLT2 抑制剂的分类及介绍

第一个应用于 SGLT2 抑制剂的天然产物是根皮苷 Phlorizin (**1**)<sup>[18]</sup>。早在 120 多年前, von Mering 等就发现根皮苷可以诱导糖从尿中排泄出来,虽然如此,根皮苷最终没能大规模的应用,这主要是因为两点:其一是体内根皮苷的 *O*-糖苷键不稳定,能被乳糖酶水解成糖苷单元和根皮素,从而导致体内活性降低;其二是 Phlorizin 对 SGLT1 和 SGLT2 的选择性比较差,不良反应较大,严重时,可导致大脑供糖不足和致死性腹泻<sup>[19]</sup>。在根皮苷的基础上发展的根皮苷类似物是最早的 SGLTs 的抑制剂。部分在研的糖苷类药物见表 1,该类抑制剂从结构上可大致分为 *O*-糖苷类、*C*-糖苷类、*N*-糖苷类以及非糖苷类 4 种。

表 1 部分处于临床二、三期的 SGLT2 抑制剂类药物

Tab 1 Part of clinical SGLT2 inhibitors

研发单位	名称	SGLT2 IC <sub>50</sub> or K <sub>i</sub> /nmol·L <sup>-1</sup>	对 SGLT1 的选择性/倍	在研状态
BMS	Sergliflozin	2.4	296	二期
Kissei	Remogliflozin	12.4	365	二期
J&J	Canagliflozin	2.2	413	三期
Kotobuki/Astellas	ASP1941	7.4	255	三期
Lexicon	<i>O</i> -xyloside	14	134	n.r.
Taisho	TS-071	2.3	1 765	二期
Pfizer	bicyclo[3.2.1]octane	0.88	2 227	n.r.
BMS	Dapagliflozin	1.1	1 200	三期
韩国 Lee 小组	Thiazolylmethylphenyl Glucoside	0.7	n.r.	n.r.
GSK	Benzisothiazole-C-Glucoside	10	n.r.	n.r.
BI	BI10773	3.1	>2 500	三期
Chugai	Tofogliflozin	2.9	2 930	二期
Lexicon	LX4211	1.8	20	二期
NHRI Lee	<i>N</i> - $\beta$ -D-Xylosylindole	161	1.3	n.r.

注: n.r.—数据未报道

Note: n.r.—no report

### 3.1 *O*-糖苷类抑制剂

该类抑制剂发展较早,此类药物分子与根皮苷结构类似,均通过 *O*-糖苷键连接一个葡萄糖分子,结构式见图 1,如: Tanabe 公司的 T-1095A (**2a**)<sup>[20]</sup>经口服给药后,体内药理学性质和选择性都比较好,但是临床试验时,非常容易被小肠内的葡萄糖苷酶水解,随后, Tanabe 公司将其转变为前药,碳酸甲酯(T-1095, **2b**),极大的增强了体内稳定性。Wyeth 公司的主推药物是 WAY-123783(**3**)<sup>[21]</sup>,小鼠体内外效果均不错。该药物的特点是在体内形成

糖苷, 进而发挥药效。BMS 和 Kissei 分别对该类骨架进行修饰, 推出了 Sertgliflozin-A, KGT 1075 (4)<sup>[22]</sup>和 Remogliflozin (5)<sup>[23]</sup>, 此类药物在不改变 *O*-糖苷的基础上, 采用前药的方式来增加代谢稳定性和选择性, 取得了一定的效果, 对 hSGLT2 的抑制作用明显,  $K_i$  分别是 12.4 和 2.4  $\text{nmol}\cdot\text{L}^{-1}$ , 相对于 hSGLT1 的选择性分别是 365 倍和 296 倍。同样, 为了减缓 *O*-糖苷类药物在体内的降解速率, Lexicon 公司所采取的策略是将体内易水解的 *D*-葡萄糖替换成 *L*-木糖, 从而研发了一系列的木糖苷类 SGLT2 抑制剂, 其中, 6<sup>[24]</sup>与 BMS 的 Dapagliflozin 结构类似, 虽然, 药效、药代性质都不错, 但似乎没有继续推进。

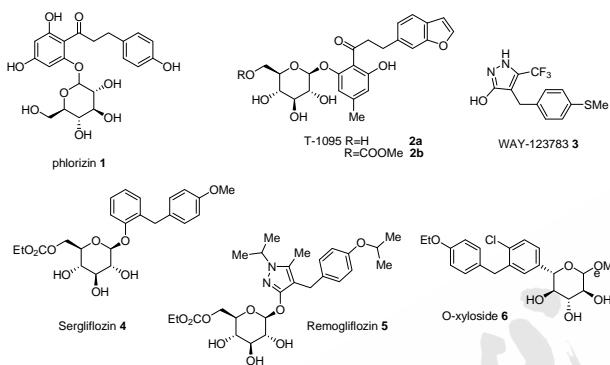


图 1 部分 *O*-糖苷类 SGLT2 抑制剂  
Fig 1 Part of *O*-glycoside SGLT2 inhibitors

### 3.2 *C*-糖苷类抑制剂

*C*-糖苷类骨架药物的发展相对晚一些, 目前有代表性的是 BMS 公司的 Dapagliflozin (7)<sup>[25]</sup>, Tanabe 公司的 Canagliflozin (8)<sup>[26]</sup>和 Kotobuki/Astellas 公司的 ASP1941 (9)<sup>[27]</sup>, 见图 2。Dapagliflozin 是针对 *O*-糖苷类药物易水解的缺点研发的, 将苷键中的 O 直接换成 C, 在不影响药效、药代性质的同时极大的增强了水解稳定性, 目前处于临床 III 期试验, 是一个非常具有前途的药物。Canagliflozin 的临床数据也非常不错, 患者每日服用 2 次, 每次 300 mg, 连续 12 周后有效的减少了 HbA1c 的水平, 同时也不同程度的降低了患者的体质量; 不良反应有生殖系统的感染等。Kotobuki/Astellas 公司的 ASP1941 是一类新骨架的 SGLT2 抑制剂。此外, Taisho 公司主推的碳烷基化的硫代山梨醇类抑制剂, 避开了 *O*-糖苷部分的专利保护, 同时, 在稳定性和通透性方面表现良好, 其中, TS-071 (10)<sup>[28]</sup>具有较低的肝脏清除率, 低血清蛋白结合率, 和较为合适的 Caco-2 细胞渗透性, 目前, 正

处于二期临床实验阶段。同样, 为了增加糖苷键的稳定性, Pfizer 公司是增加糖部分的稳定性, 如, (11)<sup>[29]</sup>用桥环的二环[3.2.1]辛烷来替代简单的糖元部分, 虽然合成上相对复杂些, 但药效、药代、毒性还是令人满意的。

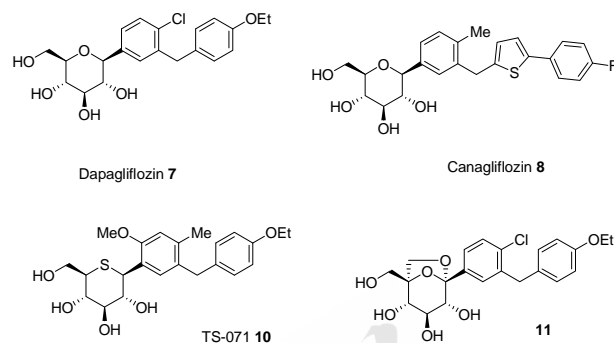


图 2 部分 *C*-糖苷类 SGLT2 抑制剂  
Fig 2 Part of *C*-glycoside SGLT2 inhibitors

目前, 在细胞实验中, 对 SGLT2 转运蛋白抑制作用最强的是韩国 Lee 小组研发的噻唑糖苷类化合物(12)<sup>[30]</sup>, 见图 3, 其体外  $\text{IC}_{50}$  低至 0.7  $\text{nmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。

值得一提的是, 在构效关系研究中, 并不是简单的将 *O*-糖苷换成 *C*-糖苷都能得到理想的结果, J&J 公司的 Zhang 小组发现, 在吡啶衍生物中, 将 *O*-糖苷键换成 C 后, 会严重降低其药效(13)<sup>[31]</sup>, 见图 3。而随后 GlaxoSmithKline 的 Handlon 小组则发现, 在吡啶环上增加一个硫原子, 如, 化合物(15)<sup>[32]</sup>, 其 PD 和 PK 性质又回复了不少。由此可见 SGLT2 抑制剂药物构效关系的复杂性。

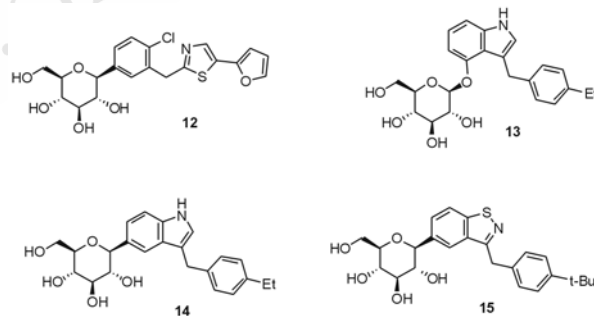


图 3 部分噻唑和吡啶类 SGLT2 抑制剂  
Fig 3 Part of thiazole and thiazole SGLT2 inhibitors

### 3.3 *N*-糖苷类抑制剂

2010 年, 新研发的 *N*-糖苷类骨架药物展示出了较好的应用前景, 见图 4。其在体内对抗糖苷水解酶的能力大为提高, 如, 台湾 NHRI 的 Lee 小组研究的 *N*- $\beta$ -*D*-Xylosylindole<sup>[33]</sup>类 SGLT2 抑制剂, 在细胞水平的  $\text{EC}_{50}$  值都在纳摩尔水平, 其中, 主推的 16 在链脲霉素(STZ)诱导的糖尿病模型 SD 大

鼠中不但降血糖作用明显,而且其药动学性质也比较好。10 mg·kg<sup>-1</sup>口服 5 h 后, AUC 只降低了 24%。这也充分说明了 *N*-糖苷类 SGLT2 抑制剂的水解稳定性是比较高的。此外, **16** 不但可以降低血糖、升高尿糖浓度,同时还能促使大鼠排尿,从而加速糖的排出。

### 3.4 非糖苷类抑制剂

该类抑制剂的发现为糖尿病药物的研发提供了更广阔的空间,最初,2010 年 NHRI 的 Wu 小组从 8 个糖苷类抑制剂出发,应用基于配体的虚拟筛选策略,从 3 个数据库中,首次成功筛选出来了 3 种非糖苷类抑制剂,随后,合成了一类化合物,其中,具有苯并胍基结构的化合物 **17**<sup>[34]</sup>在 CHO-k1 细胞模型实验中被证明是有效的, EC<sub>50</sub> 为 3.85 μmol·L<sup>-1</sup>。他们工作的意义不仅是用计算机辅助药物设计(CADD)发现了一类新的非糖苷类 SGLT2 抑制剂,更重要的是用现有的糖苷类 SGLT2 抑制剂的药效团模型可以发展出新的非糖苷类的药效团模型。这就极大的提高了现有的公司、院所自有的化合物数据库,或者是商业数据库的潜力。

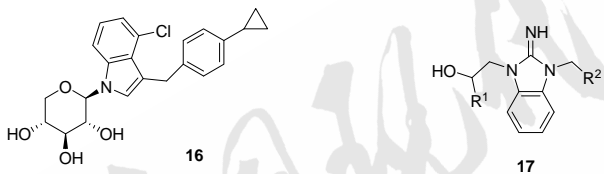


图 4 两种非糖苷类 SGLT2 抑制剂  
Fig 4 Non-glucoside SGLT2 inhibitors

## 4 Dapagliflozin 的发现

以 Dapagliflozin (**7**)为例详细介绍一下该类抑制剂的合成、药理、药效、药代性质及临床应用前景。

### 4.1 合成

**7**的合成见图 5,总反应 5 步,其中,关键的一步是第 3 步,该取代反应在规模化生产中,产率有可能会降低。

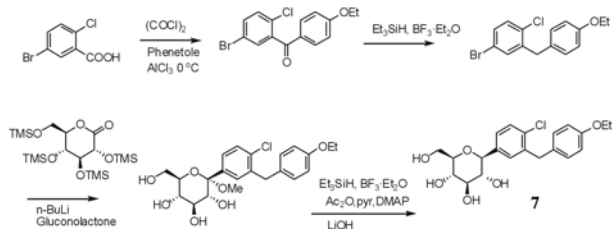


图 5 Dapagliflozin 的合成路线  
Fig 5 Synthesis of Dapagliflozin

### 4.2 体外细胞实验

细胞实验表明 Dapagliflozin 在 hSGLT2 和 rSGLT2 中的 EC<sub>50</sub> 值分别是 1.1 和 3.0 nmol·L<sup>-1</sup>,存在着种属差异。其选择性也相当不错,对 hSGLT1 和 rSGLT1 的选择性分别是 1 200 倍和 200 倍;20 μmol·L<sup>-1</sup>浓度下未观察到对 GLUT1 和 GLUT4 的抑制作用,同时也未发现 Dapagliflozin 与其他酶、载体蛋白、受体或是离子通道的作用。

### 4.3 动物体内实验

体内的正常小鼠和糖尿病模型小鼠的数据表明,以 0.1~1.0 mg·kg<sup>-1</sup>的肌注方式给药,Dapagliflozin 能够剂量依赖的帮助糖从尿中排泄,最高排泄量是 1.0 g·d<sup>-1</sup>,从而使血糖浓度维持在正常水平。口服葡萄糖耐量实验(OGTT)表明,即使在低至 1 mg·kg<sup>-1</sup>的给药方式下,仍然可以有效的增加尿糖水平,降低血糖水平。17 周的 ZDF 大鼠实验表明,0.1~1.0 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>的 Dapagliflozin 能够剂量依赖的在餐前把血糖水平从 300 mg·dL<sup>-1</sup>降低到 100 mg·dL<sup>-1</sup>,餐后从 480 mg·dL<sup>-1</sup>降低到 270 mg·dL<sup>-1</sup>。在 DIO-SD 大鼠(约 750 g)实验中,以 0.5, 1 和 5 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>方式给药,能够剂量依赖的分别降低体质量 3.9%, 4.2%和 5.5%,而 5 mg·kg<sup>-1</sup>连续给药 3 周后, DIO-SD 大鼠的平均体质量降低了 12.3%。就降糖效果来看, Dapagliflozin 还有可能发展成为减肥药物。

### 4.4 体内药动学研究

Dapagliflozin 在吸收、分布、代谢和排泄方面有非常大的优势。大鼠和人的血浆中,10 μmol·L<sup>-1</sup> Dapagliflozin 的游离浓度分别是 3%和 4%。在大鼠模型中,口服生物利用度为 84%,稳态分布容积 1.6 L·kg<sup>-1</sup>; Dapagliflozin 和鼠肝和人肝微粒体共孵育时,代谢基本稳定。血药浓度方面,当以 1 mg·kg<sup>-1</sup>剂量给药时(大鼠)1.7 h 后达到最高血药浓度 0.6 μg·mL<sup>-1</sup>,血浆清除率为 4.8 mL·min<sup>-1</sup>·kg<sup>-1</sup>;药物体内的半衰期在不同物种间有明显的差异,大鼠、狗和猴的半衰期分别是 4.6, 7.4 和 3.0 h。

### 4.5 I 期临床实验

SAD 研究表明, Dapagliflozin 在正常人体内的耐受范围是 2.5~500 mg·d<sup>-1</sup>,它吸收速度快, T<sub>max</sub> 为 1 h,每天给药 10~100 mg 时,药物的半衰期大约为 15 h,总清除率约 6 mL·min<sup>-1</sup>;在连续 2 d 的 MAD 临床试验中,血糖进入尿糖的过程比较平缓,24 h 尿糖累积量在两周的时间内比较平缓,在正

常人体内, Dapagliflozin 的药动学数据令人满意。

#### 4.6 II 期的临床实验

该实验在 47 个二型糖尿病患者之间展开, 并以二甲双胍作为阳性对照, 对 47 名首次用药或用二甲双胍治疗而在基准值的患者进行为期两周的对药物 Dapagliflozin 的评估研究。在这个随机, 双盲以及安慰剂控制的二期临床中, 其限食血清葡萄糖含量为  $240 \text{ mg}\cdot\text{dL}^{-1}$  的患者可能接受每天一次安慰剂( $n=8$ )或者  $5 \text{ mg}(n=11)$ ,  $25 \text{ mg}(n=12)$ ,  $100 \text{ mg}(n=16)$  的 Dapagliflozin 药物, 可以观察到 24 h 后恒速的葡萄糖尿(由  $5 \text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$  的剂量诱导的  $2 \text{ g}\cdot\text{h}^{-1}$ , 由 25 和  $100 \text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$  的剂量诱导的  $3 \text{ g}\cdot\text{h}^{-1}$ ), 在 SAD, MAD 以及 2A 阶段研究中, 24 h 后的葡萄糖的分泌量的平均值稳定在  $70\sim 80 \text{ g}$ , 相当于由肾脏滤过量  $180 \text{ g}\cdot\text{d}^{-1}$  的 40% 左右。

2008 年, BMS 报道了临床二期 B 的实验数据, 在对 389 名二型糖尿病患者为期 12 周的治疗后, 当每日给药量分别为 2.5, 5, 10, 20 和 50 mg 后的第 12 周, 糖尿病患者的 HbA1C 都有不同程度的降低, 分别降低了 0.71%, 0.72%, 0.85%, 0.55%, 0.90%, 同期的二甲双胍对照组(从 750 mg 逐步增加到 1500 mg) 的 HbA1C 则降低了 0.73%, 同时患者的体质量都有不同程度的降低, 为 2.3%~3.4%。

#### 5 结语

对 SGLTs 转运蛋白的研究很早就已经开始, 但是, 将 SGLT2 作为糖尿病药物研发的靶点却是本世纪初才开始的。2003 年以来更是吸引了许多糖尿病领域科研工作者的注意力。其中, SGLT2 抑制剂的亲和力、选择性和体内代谢稳定性是研究的重点。目前, 除了继续寻找高亲和性、高选择性、代谢稳定的小分子化合物外, 科学家们已经开始关注 SGLT2 蛋白与药物作用后能量及构象的变化。其他的已进入一期或二期临床实验的药物有, Sanofi-Aventis 的 AVE 2268, Astellas YM-543, Boehringer-Ingelheim 的 BI 10773 和 BI 44847, 以及 Mitsubishi Tanabe Pharma 和 J&J 共同开发的 TA-7284<sup>[35]</sup> 等等。此外, 除本文已介绍的 *O,C,N*-糖苷的小分子药物外, 各大公司和实验室正在积极研究新骨架的前导药物, 如非糖基化骨架的天然产物: 黄酮、二芳基庚酸以及生物碱等。值得一提的是, SGLT2 的抑制剂不仅仅局限在有机小分子化合物, 多肽及蛋白质类抑制剂也逐渐受到人们的重视, 如 ISIS 388626<sup>[36]</sup> 等。

总之, 对 SGLT2 的研究为非胰岛素依赖的二型糖尿病的治疗提供了一种新的作用途径, SGLT2 抑制剂通过抑制肾小管细胞对血糖的重新吸收, 使血糖转变为尿糖, 从而达到控制血糖的目的, 进而降低 HbA1C 的水平, 并最终有效控制二型糖尿病。虽然目前有不少的药物进入临床一、二期甚至三期临床试验, 但是此类药物的更系统的代谢性质以及是否会因个体差异而对心脑血管有影响等仍需要做大量的研究。

#### REFERENCES

- [1] International Diabetes Federation. Diabetes Atlas [M]. 4th ed. Montreal: International Diabetes Federation, 2009.
- [2] YANG W Y, LU J M, WENG J P, et al. Prevalence of diabetes among men and women in China [J]. N Engl J Med, 2010, 362(12): 2425-2426.
- [3] American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2007 [J]. Diabetes Care, 2007, 30(1): S4-S41.
- [4] CEDERHOLM J, ZETHELIUS B, NILSSON P M, et al. Effect of tight control of HbA1c and blood pressure on cardiovascular diseases in type 2 diabetes: An observational study from the Swedish National Diabetes Register (NDR) [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2009, 86(1): 74-81.
- [5] HUTTUNEN K M, MANNILA A, LAINE K, et al. The first bioreversible prodrug of metformin with improved lipophilicity and enhanced intestinal absorption [J]. J Med Chem, 2009, 52(14): 4142-4148.
- [6] YAN Y X. The third generation anti-diabetes drug-glimepiride [J]. Chin J Clin Pharm(中国临床药理学杂志), 2006, 15(5): 334-445.
- [7] FENG S J, LI Y X. Efficacy and safety of insulin glargine combined with acarbose in the treatment of elder patients with type 2 diabetes [J]. Chin New Drugs J(中国新药杂志), 2009, 18(16): 1533-1534.
- [8] YANG W Y. Advance in research of rosiglitazone [J]. Chin New Drugs J(中国新药杂志), 2009, 18(17): 1623-1624.
- [9] LIU Y J, JI H, LIN L X, et al. Progress on antidiabetic mechanism and clinical application of exenatide Chinese Journal of New Drugs [J]. Chin J New Drugs Clin Rem(中国新药与临床杂志), 2011, 40(6): 407-411.
- [10] JIN D Q, YIN S N, MU Y M. Advance in research of PPAR $\alpha/\beta$  [J]. Chin J Drug Appl Monito(中国药物应用与监测), 2007, 4(4): 46-49.
- [11] CAI L, LIU P. Dipeptidyl peptidase IV inhibitors: a new class of oral agents for treatment of type 2 diabetes mellitus [J]. J Int Pharm Res(国际药学研究杂志), 2010, 37(5): 361-365.
- [12] DENG J f, PENG L, CHEN F X, et al. The highly potent and selective dipeptidyl peptidase IV inhibitors bearing a thienopyrimidine scaffold effectively treat type 2 diabetes [J]. Eur J Med Chem, 2011, 46(1): 71-76.
- [13] HANSEN K B, BALSELLS J, DREHER S, et al. First generation process for the preparation of the DPP-IV inhibitor sitagliptin [J]. Org Process Res Dev, 2005, 9(5): 634-639.
- [14] LENNARZ W J. Encyclopedia of Biological Chemistry [M]. Science Press, 2006: 208-212.
- [15] HEDIGER M A, RHOADS D B. Molecular physiology of sodium-glucose cotransporters [J]. Physio Rev, 1994, 74(4): 993-1026.

- [16] KANAI Y, LEE W S, YOU G, et al. The human kidney low affinity Na<sup>+</sup>/glucose cotransporter SGLT2. Delineation of the major renal reabsorptive mechanism for D-glucose [J]. *J Clin Invest*, 1994, 93(1): 397-404.
- [17] LIST J F, WOO V, MORALES E, et al. Sodium-glucose cotransport inhibition with dapagliflozin in type 2 diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2009, 32(4): 650-657.
- [18] EHRENKRANZ J R L, LEWIS N G, KAHN C R, et al. Phlorizin: A review [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2005, 21(1): 31-38.
- [19] TURK E, ZABEL B, MUNDLOS S, et al. Glucose/galactose malabsorption caused by a defect in the Na<sup>+</sup>/glucose cotransporter [J]. *Nature*, 1991, 350(6316): 354-356.
- [20] NUNOI K, YASUDA K, ADACHI T, et al. Beneficial effect of T-1095, a selective inhibitor of renal Na<sup>+</sup>-glucose cotransporters, on metabolic index and insulin secretion in spontaneously diabetic GK rats [J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2002, 29(5/6): 386-390.
- [21] KEES K L, FITZGERALD J, STEINER K E, et al. New potent antihyperglycemic agents in db/db mice: Synthesis and structure-activity relationship studies of (4-substituted benzyl)(trifluoromethyl)pyrazoles and -pyrazolones [J]. *J Med Chem*, 1996, 39(20): 3920-3928.
- [22] KATSUNO K, FUJIMORI Y, TAKEMURA Y, et al. Sertgliflozin, a novel selective inhibitor of low-affinity sodium glucose cotransporter (SGLT2), validates the critical role of SGLT2 in renal glucose reabsorption and modulates plasma glucose level [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2007, 320(1): 323-330.
- [23] FUJIMORI Y, KATSUNO K, NAKASHIMA I, et al. Remogliflozin etabonate, in a novel category of selective low-affinity high-capacity sodium glucose cotransporter (SGLT2) inhibitors, exhibits antidiabetic efficacy in rodent models [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2008, 327(1): 268-276.
- [24] GOODWIN N C, MABON R, HARRISON B A, et al. Novel L-xylose derivatives as selective sodium-dependent glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors for the treatment of type 2 diabetes [J]. *J Med Chem*, 2009, 52(20): 6201-6204.
- [25] 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.
- [26] NOMURA S, SAKAMAKI S, HONGU M, et al. Discovery of canagliflozin, a novel c-glucoside with thiophene ring, as sodium-dependent glucose cotransporter 2 inhibitor for the treatment of type 2 diabetes mellitus [J]. *J Med Chem*, 2010, 53(17): 6355-6360.
- [27] IMAMURA M, MURAKAMI T, SHIRAKI R, et al. C-glycoside derivatives and salts thereof: PCT/JP2004/0033324 [P]. 2004-12-03.
- [28] KAKINUMA H, OI T, TSUCHIYA Y H, et al. (1S)-1,5-Anhydro-1-[5-(4-ethoxybenzyl)-2-methoxy-4-methylphenyl]-1-thio-D-glucitol (TS-071) is a potent, selective sodium-dependent glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor for type 2 diabetes treatment [J]. *J Med Chem*, 2010, 53(8): 3247-3261.
- [29] MASCITTI V, VILLE C P. Stereoselective synthesis of a dioxo-bicyclo[3.2.1]octane SGLT2 inhibitor [J]. *Org Lett*, 2010, 12(13): 2940-2943.
- [30] SONG K S, LEE S H, KIM M J, et al. Synthesis and SAR of thiazolymethylphenyl glucoside as novel C-aryl glucoside SGLT2 inhibitors [J]. *ACS Med Chem Lett*, 2011, 2(2): 182-187.
- [31] ZHANG X, URBANSKI M, PATER M, et al. Indole-glucosides as novel sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors. Part 2 [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2006, 16(6): 1696-1701.
- [32] ZHOU H Q, DANGER D P, DOCK S T. Synthesis and SAR of benzisothiazole- and indolizine-β-D-glucopyranoside inhibitors of SGLT2 [J]. *ACS Med Chem Lett*, 2010, 1(1): 19-23.
- [33] YAO C H, SONG J S, CHEN C T, et al. Discovery of novel N-β-D-xylosylindole derivatives as sodium-dependent glucose cotransporter 2(SGLT2) inhibitors for the management of hyperglycemia in diabetes [J]. *J Med Chem*, 2011, 54(1): 166-178.
- [34] WU J S, PENG Y H, WU J M, et al. Discovery of non-glycoside sodium-dependent glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors by ligand-based virtual screening [J]. *J Med Chem*, 2010, 53(24): 8770-8774.
- [35] Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation. A study to evaluate the PK/PD and safety of TA-7284 in patients with type 2 diabetes mellitus who have moderate renal impairment [R/OL]. <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01512849>.
- [36] WANCEWICZ E V, SIWKOWSKI A, MEIBOHM B. Long term safety and efficacy of ISIS 388626, an optimized SGLT2 antisense inhibitor, in multiple diabetic an euglycemic species [J]. *Diabetes*, 2008, 57(1): A334.

收稿日期: 2011-12-07

## 环丙沙星致肝损害 32 例文献分析

陈子安, 雷招宝\* (丰城市人民医院药剂科, 江西 丰城 331100)

**摘要:** 目的 探讨环丙沙星致肝损害的规律与特点, 为临床医生合理用药提供参考。方法 检索国内外有关医药数据库, 下载病例报告原文进行统计与分析。结果 环丙沙星致肝损害病例报告 32 例, 其中男性 22 例, 40 岁以上的中老年人 23 例。肝损害的主要临床表现为黄疸、恶心、腹痛、转氨酶升高, 以肝细胞型为主, 胆汁淤积型次之, 混合型少见。中老年、男性、药物过敏史、原患肝病、合并肝毒性药物、再次用药、剂量过大、疗程过长等属高危人群和危险因素。经停

作者简介: 陈子安, 男, 副主任药师 Tel: (0795)6600087 E-mail: CZA0618@163.com \*通信作者: 雷招宝, 男, 主任药师  
Tel: (0795)6600073 E-mail: fcslzb@163.com