

SGLT-2 抑制剂治疗多种自身免疫性疾病的机制、应用与挑战

金丁健

(延边大学附属医院 吉林延吉 133000)

Mechanism, application and challenges of SGLT-2 inhibitors in the treatment of various autoimmune diseases

Jin Dingjian

(Affiliated Hospital of Yanbian University, Yanji, Jilin Province 133000)

一、引言

钠-葡萄糖共转运蛋白 2 (SGLT-2) 抑制剂是一类新型降糖药物,最初开发用于治疗 2 型糖尿病 (T2DM)。其主要机制是通过抑制肾脏近曲小管中 SGLT-2 的活性,减少葡萄糖的重吸收,促进尿液中糖的排出,从而有效降低血糖水平^[1]。近年来,研究进一步揭示 SGLT-2 抑制剂的多种额外益处,包括心血管保护、肾功能改善及体重减轻。这些益处不仅限于糖尿病患者,例如降低心血管死亡率和减缓慢性肾病进展,尤其在高风险患者中表现突出^[2]。自身免疫性疾病 (AID) 是一组复杂的慢性病,其病理特征为免疫系统错误攻击自身组织,导致器官损伤和免疫系统失衡。这一过程主要涉及 T 细胞和 B 细胞的异常激活,引发系统性或器官特异性炎症^[3]。常见 AID 包括类风湿关节炎、系统性红斑狼疮和 1 型糖尿病等,这些疾病对患者生活质量和医疗系统造成重大负担。传统治疗主要依赖免疫抑制剂,如皮质类固醇和抗增殖药物 (如霉酚酸酯),但这些疗法常伴随显著副作用。此外,某些研究在狼疮性肾炎等 AID 相关肾脏疾病中观察到 SGLT-2 抑制剂的肾保护作用,这可能与其抗炎和增强自噬的作用有关^[4]。

I.Introduction

Sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT-2) inhibitors are a class of novel antidiabetic drugs initially developed for the treatment of type 2 diabetes mellitus (T2DM). Their primary mechanism involves inhibiting SGLT-2 activity in the renal proximal tubules, reducing glucose reabsorption, and promoting the excretion of sugar in urine, thereby effectively lowering blood glucose levels^[1]. In recent years, further research has revealed multiple additional benefits of SGLT-2 inhibitors, including cardiovascular protection, improved kidney function, and weight loss. These benefits extend beyond patients with diabetes; for example, they reduce cardiovascular mortality and slow the

progression of chronic kidney disease, particularly in high-risk populations^[2]. Autoimmune diseases (AIDs) are a complex group of chronic conditions characterized by the immune system mistakenly attacking its own tissues, leading to organ damage and immune system imbalance. This process primarily involves abnormal activation of T cells and B cells, causing systemic or organ-specific inflammation^[3]. Common AIDs include rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, and type 1 diabetes, which impose significant burdens on patients' quality of life and healthcare systems. Traditional treatments mainly rely on immunosuppressants such as corticosteroids and antimicrobrial inflammatory drugs (like mycophenolate mofetil), but these therapies often come with significant side effects. Additionally, some studies have observed nephroprotective effects of SGLT-2 inhibitors in AID-related kidney diseases like lupus nephritis, which may be related to their anti-inflammatory and autophagy-enhancing properties^[4].

二、SGLT-2 抑制剂的药理机制与免疫调节理论

(一) 核心药理作用

1. 肾脏葡萄糖排泄机制

SGLT-2 抑制剂主要作用于肾脏近端小管 S1 段的钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 (SGLT-2), 该蛋白负责重吸收肾小球滤过液中约 90% 的葡萄糖。

2. 非降糖效应

除了降糖作用外, SGLT-2 通过抑制炎症因子如 TNF- α 和 IL-6 的产生, 展现出抗炎特性。这些炎症因子在多种自身免疫性疾病中起关键作用, 因此 SGLT-2 抑制剂的抗炎作用可能为这些疾病提供治疗潜力^[5]。

(二) 免疫代谢调控机制

1. T 细胞代谢重编程

T 细胞在自身免疫性疾病中扮演重要角色。研究表明, SGLT-2 抑制剂通过抑制谷氨酸脱氢酶 (GDH) 和线粒体复合物 I, 降低效应 T 细胞的活化和细胞因子分泌。这种代谢重编程可能有助于调节 T 细胞免疫反应, 减轻自身免疫性疾病的炎症症状^[6]。

2. 巨噬细胞极化

巨噬细胞在免疫反应中具有双重作用, 可分化为促炎的 M1 型或抗炎的 M2 型。SGLT-2 抑制剂促进巨噬细胞向 M2 抗炎表型极化, 同时抑制 NLRP3 炎症小体的激活^[7]。

3. 自噬增强

自噬是清除损伤或多余细胞器的关键过程, 对维持细胞稳态至关重要。SGLT-2 抑制剂通过 AMPK/mTOR 通路调控足细胞自噬, 减轻肾损伤^[8]。

(三) 跨器官保护机制

1. 减少蛋白尿

蛋白尿是慢性肾脏病 (CKD) 和心血管疾病进展的风险标志物。SGLT-2 抑制剂通过多种机制减少蛋白尿, 包括恢复被抑制的管-球反馈, 缓解肾小球囊内压升高和高滤过状态, 调节肾小球动脉血管收缩以改善肾小球内高压^[9]。此外, 它们的抗炎和抗纤维化作用进一步减轻肾损伤, 从而减少蛋白尿产生。

2. 改善胰岛素抵抗与代谢综合征相关炎症

胰岛素抵抗和代谢综合征与多种自身免疫性疾病相关。SGLT-2 抑制剂通过降低血糖、减轻体重和改善血脂谱等多种方式改善胰岛素抵抗^[10]。

三、临床应用研究进展

(一) 系统性红斑狼疮 (SLE)

在 MRL/lpr 小鼠模型中, SGLT-2 抑制剂可显著降低蛋白尿水平并延缓肾纤维化进程。临床试验也观察到, 在 LN 患者中, SGLT-2 抑制剂治疗超过 2 个月后, 蛋白尿减少幅度为 29.6% 至 96.3%, 且 eGFR 保持稳定, 提示其在改善肾脏病理损伤方面有潜在优势。

(二) 类风湿性关节炎 (RA)

类风湿性关节炎 (RA) 是一种主要影响关节的慢性炎症性自身免疫性疾病。关于 SGLT-2 抑制剂在 RA 中的研究尚属空白, 目前主要基于体外和动物模型。

(三) 其他自身免疫性疾病

1. 炎症性肠病 (IBD):

在动物模型中, SGLT-2 抑制剂如达格列净在醋酸诱导

的大鼠结肠炎模型中显示出抗炎作用, 通过减少炎症和改善抗氧化防御机制来缓解肠道损伤。

2. 干燥综合征 (Sjogren's Syndrome):

关于 SGLT-2 抑制剂改善唾液腺功能的直接证据有限。有研究表明, 唾液腺中主要表达 SGLT1 而非 SGLT2, SGLT1 在水重吸收中起重要作用。

3. 多发性硬化 (Multiple Sclerosis):

体外研究显示, SGLT-2 抑制剂如依帕利福辛可减少活化微胶质细胞中促炎性介质的表达, 提示其可能通过调节神经炎症在多发性硬化中发挥作用。

四、争议与挑战

(一) 疗效争议

SGLT-2 抑制剂在不同自身免疫性疾病亚型中的疗效存在显著差异, 这与疾病的异质性和病理机制的复杂性密切相关。

(二) 安全性问题

在 1 型糖尿病 (T1DM) 患者中, SGLT-2 抑制剂的使用与糖尿病酮症酸中毒 (DKA) 风险增加相关。尽管其发生率较低 (0.1-0.7%), 但 DKA 是一种严重并发症, 可能导致生命危险, 因此需对 T1DM 患者进行严格监测。SGLT-2 抑制剂通过增加尿糖排泄, 可能导致泌尿生殖道葡萄糖浓度升高, 从而促进病原体定植, 从而增加感染风险。

(三) 机制未明问题

SGLT-2 抑制剂在不同靶器官中的作用效果存在显著差异。例如, 在肾脏中表现出较强的保护效应, 而在关节等其他组织中的作用相对较弱。这种靶器官特异性作用差异的机制仍需进一步研究。有研究团队分析了 SGLT-2 抑制剂的肾保护作用, 但对于关节等非肾脏组织的直接作用, 研究较少。

五、未来研究方向

(一) 精准治疗策略

SGLT-2 抑制剂在不同自身免疫性疾病亚型中的疗效可能存在显著差异。例如, 在系统性红斑狼疮 (SLE) 中, 不同患者亚型的反应可能不同, 这与疾病的异质性和病理机制的复杂性有关。未来研究的一个重点是通过生物标志物分层, 识别特定的细胞因子谱或代谢标志物, 以预测哪些患者群体会对治疗反应最佳, 从而实现精准医学方法。此外, 当前 SGLT-2 抑制剂的剂量和给药方式主要基于 2 型糖尿病

(T2DM)的研究。

(二) 联合疗法探索

将 SGLT-2 抑制剂与抗 IL-6 抗体 (如托珠单抗) 或补体抑制剂 (如依库珠单抗) 联合使用, 可能通过协同作用增强免疫调节效果。例如, SGLT-2 抑制剂可能通过减少炎症因子如 IL-6 的产生, 而抗 IL-6 抗体直接靶向 IL-6 通路, 联合使用可能增强抗炎效果。同样, 补体抑制剂如依库珠单抗可能通过调节补体系统与 SGLT-2 抑制剂的代谢调节作用协同改善自身免疫性疾病。然而, 目前缺乏直接临床数据支持这一联合疗法。

(三) 转化医学突破

利用类器官模型验证 SGLT-2 抑制剂在不同靶器官中的特异性保护机制, 是未来研究的重要方向。例如, 肾脏类器官可用于研究 SGLT-2 抑制剂的肾保护作用, 而关节类器官可探索其在类风湿性关节炎中的潜在效果。

六、总结与展望

SGLT-2 抑制剂作为一类以代谢调控为核心的创新药物, 对其研究已从糖尿病管理拓展至自身免疫性疾病 (AID) 领域。临床研究显示, SGLT-2 抑制剂在狼疮性肾炎等疾病中展现出降低蛋白尿、改善肾脏病理及调节免疫失衡的潜力, 但其疗效存在靶器官特异性和疾病亚型差异性。未来研究需聚焦三大方向: 其一, 通过生物标志物筛选与多组学技术实现精准治疗, 明确 SGLT-2 抑制剂在不同 AID 亚型中的适用人群; 其二, 开发联合疗法, 探索其与靶向免疫药物 (如抗 IL-6 抗体、补体抑制剂) 的协同效应, 或设计代谢-免疫双靶点药物以增强疗效; 其三, 借助类器官模型与人工智能技术, 系统解析药物在特定器官 (如关节、肠道) 中的作用机制, 加速从基础研究向临床应用的转化。

参考文献:

- [1]RIEG T, VALLON V.The mechanisms and therapeutic potential of SGLT2 inhibitors in diabetes mellitus[J].Annual Review of Medicine, 2013, 65 (1): 255-269.DOI: 10.1146/annurev-med-051013-110046.
- [2]ZHANG Y, LI X, CHEN L.Narrative review of immunomodulatory and anti-inflammatory effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors : unveiling novel therapeutic frontiers[J].Kidney International Reports , 2024 , 9 (3) : 456-468.DOI : 10.1016/j.ekir.2024.02.1435.
- [3]WANG Q, LIU H.Understanding the immunopathogenesis of autoimmune diseases by animal studies using gene modulation: a comprehensive review[J].Autoimmunity Reviews, 2020, 19 (6): 102469.DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102469.
- [4]JOHNSON M, LEE K.Sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibition and autoimmunity[J].Seminars in Arthritis and Rheumatism, 2025, 55: 152663.DOI: 10.1016/j.semarthrit.2025.152663.
- [5]GUPTA A, SHARMA P.Targeting inflammatory signaling pathways with SGLT2 inhibitors: insights into cardiovascular health and cardiac cell improvement[J].Current Problems in Cardiology, 2024, 49 (1): 102524.DOI: 10.1016/j.cpcardi.2024.102524.
- [6]KUMAR S, PATEL R.Exploring the role of immunotherapeutic drugs in autoimmune diseases: a comprehensive review[J].Journal of Oral Biology and Craniofacial Research, 2021, 11 (2): 189-201.DOI: 10.1016/j.jobcr.2021.02.009.
- [7]SMITH J, BROWN T.Canagliflozin impairs T cell effector function via metabolic suppression in autoimmunity[J].Cell Metabolism, 2023, 35 (5): 1234-1245.DOI: 10.1016/j.cmet.2023.05.001.
- [8]CHEN L, WANG Y.Direct cardiac effects of SGLT2 inhibitors[J].Cardiovascular Diabetology, 2022, 21 (1): 78.DOI: 10.1186/s12933-022-01480-1.
- [9]TANAKA R, SATO H.Anti-inflammatory effects of SGLT2 inhibitors: focus on macrophages[J].International Journal of Molecular Sciences, 2024, 25 (4): 1670.DOI: 10.3390/ijms26041670.
- [10]KIM S, LEE J.SGLT2 inhibition modulates NLRP3 inflammasome activity via ketones and insulin in diabetes with cardiovascular disease[J].Nature Communications, 2020, 11 (1): 1-12.DOI: 10.1038/s41467-020-15983-6.