

钠-葡萄糖共转运蛋白及其抑制剂对 DR 的影响研究进展

陈姝历 综述 邹海东 审校

上海交通大学医学院附属第一人民医院 上海市眼病防治中心/上海市眼科医院 上海市眼科疾病精准诊疗工程技术研究中心, 上海 200080

通信作者: 邹海东, Email: zouhaidong@sjtu.edu.cn

【摘要】 糖尿病视网膜病变(DR)是一类常见的糖尿病微血管并发症,其发病机制目前尚未完全明确。钠-葡萄糖共转运蛋白(SGLT)是一类调控葡萄糖运输的跨膜蛋白家族,既往研究在视网膜内发现其家族成员 SGLT1 和 SGLT2 的表达,提示 SGLT 对 DR 发病具有潜在影响。SGLT2 介导视网膜周细胞的异常钠依赖性葡萄糖摄取,可能参与了 DR 早期的微血管病变过程,而 SGLT 抑制剂可减少高血糖引起的视网膜细胞形态及功能损伤,可能对 DR 有治疗作用。近期研究发现,编码 SGLT2 的 *SLC5A2* 基因多态性与 DR 发生风险存在相关性。SGLT2 抑制剂目前在临床上用于治疗 2 型糖尿病,其有助于预防继发的心血管和肾脏相关病变,但关于其在 DR 疗效方面的研究较少。现有研究结果提示,SGLT2 抑制剂对 DR 具有治疗作用,可能是通过控制 DR 相关的危险因素、保护视网膜微血管系统、减轻神经相关视网膜病变等机制实现的。本文就 SGLT 对 DR 发病的影响、SGLT2 抑制剂在预防和治疗 DR 方面的最新研究进展以及可能的保护机制进行综述。

【关键词】 钠-葡萄糖共转运蛋白; 糖尿病视网膜病变; 钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂

基金项目: 上海市眼科疾病精准诊疗工程技术研究中心项目 (19DZ2250100); 上海市加强公共卫生体系建设三年行动计划重点学科项目 (GWVI-11.1-30)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20210325-00206

Research progress on the effects of sodium-glucose cotransporters and their inhibitors on DR

Chen Shuli, Zou Haidong

Shanghai General Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai Eye Disease Prevention and Treatment Center/Shanghai Eye Hospital, Shanghai Engineering Research Center of Precise Diagnosis and Treatment of Eye Diseases, Shanghai 200080, China

Corresponding author: Zou Haidong, Email: zouhaidong@sjtu.edu.cn

【Abstract】 Diabetic retinopathy (DR) is a common type of diabetic microvascular complications. Its pathogenesis has not been clarified yet. Sodium-glucose cotransporter (SGLT) is a family of transmembrane proteins that regulate glucose transport. Previous studies have found the expression of its family members SGLT1 and SGLT2 in the retina, suggesting SGLT have a potential impact on the occurrence of DR. The abnormal sodium-dependent glucose uptake of retinal pericytes mediated by SGLT2 may be involved in the early microangiopathy process of DR, while SGLT inhibitors can weaken the morphological and functional impairment of retinal cells caused by hyperglycemia and therefore potentially manage DR. A recent study has found that the polymorphism of the *SLC5A2* gene encoding SGLT2 is associated with the risk of DR occurrence. SGLT2 inhibitors are currently used in the treatment of type 2 diabetes mellitus, and have been found to help prevent secondary cardiovascular and renal diseases. However, there are few studies on the efficacy of SGLT2 inhibitors in DR. Current research results suggest that SGLT2 inhibitors have a protective effect on DR, which may be achieved through mechanisms such as controlling DR-related risk factors, protecting the retinal microvascular system and alleviating nerve-related retinopathy. This review summarizes the effects of SGLT on the pathogenesis of DR, the latest research progress of SGLT2 inhibitors studies on prevention and treatment of DR as well as possible protective mechanisms.

【Key words】 Sodium-glucose transport proteins; Diabetic retinopathy; Sodium-glucose transporter 2 inhibitors

Fund program: Shanghai Engineering Research Center for Precise Diagnosis and Treatment of Eye Diseases (19DZ2250100); Shanghai Public Health Three-Year Action Plan (GWVI-11.1-30)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20210325-00206

糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR) 是糖尿病常见的微血管并发症之一,是糖尿病患者视力丧失的常见原因,也是工作年龄段人群致盲的主要原因^[1]。据估计,全球 DR 患者人数将从 2011 年的 1.266 亿增加到 2030 年的 1.91 亿^[2]。患者体内血糖水平与 DR 发生和发展之间的相关性已得到证实^[3]。至今为止,葡萄糖进入视网膜后继发视网膜病变的确切机制仍不完全清楚。钠-葡萄糖共转运蛋白 (sodium-glucose cotransporter, SGLT) 是转运葡萄糖的关键分子之一,其家族成员广泛分布于全身各脏器。最近的研究发现, SGLT1、SGLT2 在视网膜组织上也有表达,参与了视网膜细胞的葡萄糖代谢,可能与 DR 的发生和发展相关^[4-5]。本文就 SGLT1、SGLT2 对 DR 发病的影响,以及 SGLT2 抑制剂预防及治疗 DR 的潜在临床价值进行综述,以期对 DR 的治疗提供新的思路。

1 SGLT 家族概述

人类 SGLT 家族有 12 个成员,包括钠与糖、阴离子、维生素和短链脂肪酸的共转运蛋白,根据序列同源性分为 2 个亚家族^[6]。其中一个亚家族包含 SGLT1、SGLT2、SGLT3、SGLT4、SGLT5 和 SGLT6,它们之间存在 45%~70% 的蛋白质序列同一性,大多数成员可转运或结合糖分子,因此这一亚家族又称为糖结合类 SGLT;另一个亚家族的成员则参与钠与其他分子,如碘化物、抗坏血酸盐、生物素、泛酸、脂酸盐、胆碱和一元羧酸盐的共转运^[6-7]。SGLT 家族成员在体内各脏器细胞中广泛表达 (表 1)。

2 SGLT 对 DR 发病的影响

DR 早期,由于视网膜微血管细胞内葡萄糖代谢紊乱,微血管细胞发生损害,致使微血管扩张、微血管瘤形成,而后微血管闭塞,无灌注区形成。视网膜在长期的缺血缺氧状态下,新生血管形成,标志着病程从非增生性 DR 发展为更严重的增生性 DR^[9]。随着疾病进展,患者最终会出现视力丧失。因此,在 DR 早期控制血糖水平和减少微血管病变对于防止 DR 进展非常重要。视网膜组织中的葡萄糖储量很小,主要依赖于血液循环来输送足够的葡萄糖。血中的高浓度葡萄糖通过葡萄糖转运蛋白 (glucose transporter, GLUT) 进入视网膜细胞,导致细胞内高糖状态,进而引起细胞结构及功能异常。因此,阐明 GLUT 的作用有助于明确 DR 的发病机制。

2.1 SGLT1 与 DR

葡萄糖进入细胞需要借助 2 类膜转运蛋白,一类是以协助扩散的方式顺浓度梯度转运葡萄糖的 GLUT;另一类是 SGLT,其以依赖 Na⁺ 的形式逆浓度梯度转运葡萄糖,并消耗能量。GLUT 家族中, GLUT1 和 GLUT3 在眼内多种组织及细胞中表达,其中 GLUT1 是葡萄糖通过血-视网膜屏障的主要途径^[10-11]。动物研究发现, SGLT1 位于鸡视网膜色素上皮 (retinal pigment epithelium, RPE) 细胞的基底侧膜上^[12],其借助跨膜 Na⁺ 梯度将葡萄糖转运至 RPE 细胞内,继而通过顶部的 GLUT1 将葡萄糖扩散至视网膜感光细胞层^[13]。研究发现,高浓度葡萄糖处理的 RPE 细胞内可诱导型一氧化氮合酶显著增加,导致细胞产生一氧化氮相关的氧化损伤^[14]。据此推测, SGLT1 有可能参与了 DR 中 RPE 细胞结构和功能的一系列改变。但现有的证据并不充分,有必要进一步研究 RPE 细胞内 SGLT1 介导的钠依赖性葡萄糖摄取及其对细胞的影响,以明确 SGLT1 在视网膜及 DR 中所起的作用。

2.2 SGLT2 对 DR 发病的影响

1997 年, Wakisaka 等^[15]首次报道了培养的牛视网膜血管周细胞中存在钠依赖性葡萄糖摄取,这一过程由 SGLT2 介导,而根皮苷 (一种非选择性 SGLT 抑制剂) 可降低周细胞内近 50% 的葡萄糖摄取。在视网膜血管内皮细胞上并未观察到 SGLT 的存在^[15]。Wakisaka 等^[5]猜测 SGLT2 在周细胞中的表达可能与 DR 有关。

视网膜毛细血管由内皮细胞和周细胞组成,周细胞具有微循环控制、微血管保护等重要的生理功能,位于视网膜周细胞上的 SGLT2 可作为视网膜微血管的功能性葡萄糖感受器^[16]。在较高的细胞外葡萄糖浓度下,通过 SGLT2 的 Na⁺ 内流增加,使得 Na⁺/Ca²⁺ 交换体的活性增高,细胞内 Ca²⁺ 浓度升高,进而周细胞张力增加、收缩增强。收缩的细胞在 3 d 后失去生理活性,转而开始肿胀^[17]。这可能是由于高浓度葡萄糖诱导的细胞内 Na⁺ 过量积聚,最终导致细胞死亡^[16]。

SGLT2 可能参与了 DR 早期视网膜周细胞的水肿和死亡。在 DR 早期,视网膜周细胞的水肿和死亡是重要的病理过程,缺乏周细胞的毛细血管壁极其脆弱,导致视网膜过度灌注以及微动脉瘤的形成^[5],这些变化先于视网膜内皮细胞功能的改变^[18]。早期有文献报道了 SGLT1 转染的 Sf9 细胞发生水肿,提示 Na⁺ 通过 SGLT 进入细胞会造成细胞水肿^[19]。Wakisaka 等^[18]

发现在高浓度葡萄糖 (30 mmol/L) 培养基中孵育 7 d 的视网膜周细胞发生水肿,而加入根皮苷后细胞水肿得到缓解。在使用甘露醇调节至渗透压为 330 mOsm 的培养基中,肿胀可被逆转,这表明细胞肿胀是细胞内水肿,而不是细胞肥大^[18]。在高浓度葡萄糖条件下, SGLT2 蛋白表达增加^[20],过量的 Na⁺ 和葡萄糖以 1:1 的比例通过 SGLT2 进入周细胞内^[21]。过量葡萄糖导致山梨糖醇累积和蛋白激酶 C (protein

表 1 SGLT 家族分类及分布^[8]

转运蛋白	基因	底物	分布
SGLT1	SLC5A1	葡萄糖、半乳糖	肠道、肺脏、肾脏、心脏、脑、睾丸、前列腺
SGLT2	SLC5A2	葡萄糖	肾脏、心脏、脑、肝脏、甲状腺、肌肉、胰腺
SGLT3	SLC5A9	葡萄糖、甘露糖	肠道、肾脏、肝脏、脑、肺脏、子宫、胰腺
SGLT4	SLC5A10	未知	肾脏
SGLT5	SMIT2, SLC5A11	葡萄糖、肌醇	脑、肾脏、肠道
SGLT6	SLC5A	葡萄糖、肌醇	脑、心脏、肾脏、肺脏

注: SGLT: 钠-葡萄糖共转运蛋白

kinase C, PKC) 活化, 进而抑制 $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATP 酶活性, 使得细胞内 Na^+ 进一步增多, 最终导致周细胞水肿。过量的 Na^+ 和葡萄糖通过 SGLT2 进入视网膜周细胞中可能是 DR 的上游触发因素^[5]。

SGLT2 可能与细胞外基质的过度合成有关。在 DR 中, 细胞外基质, 如 IV 型胶原、纤连蛋白和层粘连蛋白等的过度表达导致基底膜增厚, 进而造成微血管闭塞和视网膜灌注不足^[22]。研究证实, 过量葡萄糖进入牛视网膜周细胞是 IV 型胶原过度生成的重要因素。在高浓度葡萄糖条件下, 通过 SGLT2 和 GLUT1 进入的过量葡萄糖会激活二酰基甘油-PKC-转化生长因子 β 途径, 从而诱导细胞外基质过度生成^[5]。非选择性 SGLT 抑制剂根皮苷可通过抑制过量的葡萄糖摄取以减轻周细胞中 IV 型胶原蛋白的过度合成^[15]。

Klen 等^[23] 报道了编码 SGLT2 的 *SLC5A2* 基因多态性与 DR 发生风险有关。在对 181 例 2 型糖尿病患者进行 *SLC5A2* rs9934336 G>A 多态性基因型分析时发现, 携带至少 1 个多态性 *SLC5A2* rs9934336 A 等位基因的患者患 DR 的风险显著高于非携带者 ($OR = 7.62, 95\% CI: 1.65 \sim 35.28, P = 0.009$)。该研究首次报道了 *SLC5A2* 基因多态性与 DR 的生物学相关性, 接下来可进一步研究 SGLT2 蛋白的遗传变异是否会影响新型降糖药 SGLT2 抑制剂的治疗效果。

目前, 有关 SGLT2 与 DR 关系的研究主要集中在视网膜血管周细胞上, SGLT2 在视网膜其他细胞上的表达情况仍未见报道。研究 SGLT2 在视网膜各类细胞, 如 RPE 细胞、视网膜神经节细胞等的表达及调控葡萄糖代谢的情况, 将有助于全面认识 SGLT2 对 DR 的作用。同时也需要更多的临床研究佐证 SGLT2 与 DR 之间的生物学联系。

3 SGLT2 抑制剂对 DR 的治疗作用及可能机制

鉴于 SGLT 在葡萄糖运输中所起的关键作用, SGLT1 和 SGLT2 被看作是糖尿病治疗的新靶点。与其他口服降糖药不同, SGLT2 抑制剂的特性在于不依赖胰岛 β 细胞的功能, 而是直接作用于上游的关键蛋白 SGLT2, 通过有效抑制肾近曲小管的葡萄糖重吸收, 经尿液排泄出体内过量的糖分, 从而降低血糖水平^[24]。SGLT1 抑制剂主要通过抑制肠道葡萄糖吸收以降低血糖, 但其降糖效果不如 SGLT2 抑制剂理想^[25]。SGLT1/SGLT2 双重抑制剂索格列净正开发用于 1 型及 2 型糖尿病的治疗, 不仅能够有效控制血糖, 还有望作为胰岛素的辅助药物治疗 1 型糖尿病, 但仍需要更多的临床试验以确定其安全性及有效性^[26]。

自 2013 年美国食品和药物监督管理局批准首批 SGLT2 抑制剂以来, SGLT2 抑制剂已成为治疗 2 型糖尿病的主要药物之一, 并展现出除降低血糖之外的其他益处^[27]。SGLT2 抑制剂达格列净、恩格列净、卡格列净可有效降低体内糖化血红蛋白和空腹血糖水平, 控制患者的血压和体质量^[28-31]。一些大型随机对照试验评估了 SGLT2 抑制剂对 2 型糖尿病患者的心血管及肾脏结局的影响, 证明了 SGLT2 抑制剂对于心力衰竭和肾功能异常具有治疗作用, 而对心肌梗死、缺血性卒中等影响较

小^[28-29, 31-33]。这表明 SGLT2 抑制剂似乎主要作用于微血管病变而非大血管病变, 并且其发挥作用所依据的机制可能并不仅限于血糖控制^[34]。

有关 SGLT2 抑制剂对 DR 影响的研究结果虽然有限, 但也提示其对 DR 具有积极治疗作用。Takakura 等^[35] 研究发现, 伊格列净能够显著抑制自发性糖尿病大鼠的视网膜电图中振荡电位峰值潜伏期的延长, 提示伊格列净或许可以延缓 DR 进展。一项回顾性队列研究比较了 SGLT2 抑制剂与二肽基肽酶-4 抑制剂对 2 型糖尿病患者患 DR 风险的影响, 发现与二肽基肽酶-4 抑制剂相比, SGLT2 抑制剂可能与较低的 DR 患病风险相关^[36]。相较于单纯的标准治疗, 额外接受达格列净治疗的 2 型糖尿病患者 20 年后其 DR 的发生率可能将降低 9.8%^[37]。然而, 其中的具体机制尚未阐明。

3.1 控制 DR 相关的危险因素

影响 DR 发病的危险因素很多, 包括高血糖、高血压、高血脂等^[38-39]。除了降低血糖水平以外, SGLT2 抑制剂在控制血压和血脂方面也发挥重要作用。

研究表明, 严格控制血压可延缓 DR 进展及视力严重下降^[40]。一组平均基线收缩压为 134.1 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa) 的 2 型糖尿病患者, 接受达格列净治疗后 2 年, 患者的收缩压降低了 3.1 mmHg^[30]。另一项临床试验表明, 与安慰剂组相比, 达格列净治疗 6 周的 2 型糖尿病患者收缩压和舒张压均显著降低^[41]。SGLT2 抑制剂的降压机制可能与葡萄糖排泄引起的渗透性利尿有关, 也可能与其促进尿排泄时对肾素-血管紧张素-醛固酮系统的抑制作用有关^[42-43]。高浓度葡萄糖激活肾近曲小管细胞 (proximal tubule cell, PTC) 内的 PKC 信号通路和 p38 丝裂原活化蛋白激酶信号通路, 分别诱导环磷酸腺苷反应元件结合蛋白与核活化转录因子 2 的磷酸化, 两者相互作用形成异二聚体并与大鼠 *ANG* 基因 5' 侧翼区中的环磷酸腺苷反应元件结合, 从而促进血管紧张素原的表达^[43]。SGLT2 抑制剂可能通过降低 PTC 中的葡萄糖浓度, 减少血管紧张素原表达, 进而抑制血管紧张素的升压作用。

在 2 型糖尿病患者中, 高脂血症、较高的极低密度脂蛋白胆固醇和较高的甘油三酯与 DR 风险增加独立相关^[44]。控制血脂可以改善视网膜血管内皮细胞功能, 减少炎症和眼底微血管渗漏, 从而延缓 DR 进展^[45]。研究发现, SGLT2 抑制剂可使血中甘油三酯减少, 低密度脂蛋白胆固醇和高密度脂蛋白胆固醇增加 5%~10% (但两者比值不变)^[46]。经 SGLT2 抑制剂处理后, 小而致密的低密度脂蛋白胆固醇可减少 20%~30%, 长期来看可以提供额外的心血管保护作用^[46]。因此, SGLT2 抑制剂可能通过调控血脂以减轻 DR 的血管病变。

3.2 保护视网膜微血管系统

在糖尿病心脏病和糖尿病肾病中, 存在于周细胞和肾小球系膜细胞的 SGLT2 表达增加, 从而诱导心脏及肾脏的毛细血管损伤。据此猜测, SGLT2 抑制剂可能通过对特定细胞的作用来保护心脏和肾脏免受高血糖的伤害^[34, 47]。SGLT2 已被发现在视网膜周细胞上表达, 由此假设 SGLT2 抑制剂可能通过对视网膜周细胞的直接作用来保护 DR^[5]。目前研究已证明, SGLT2

抑制剂可以减少周细胞肿胀和死亡,减轻细胞外基质的过度合成^[5],这对于抑制 DR 早期血流动力学的变化具有重要意义。

小动脉重塑是导致 DR 进展的因素之一^[48]。一项有关达格列净对视网膜微血管系统影响的随机对照试验发现,安慰剂组患者的视网膜小动脉管腔增大(表明视网膜血管肥大),而达格列净治疗组患者的血管管腔没有变化,且血管流量降低,提示达格列净在预防视网膜过度灌注与血管重塑方面具有积极作用^[41]。SGLT2 抑制剂可减少视网膜血流量,使血流紊乱处的内皮下纤连蛋白沉积减少,进而抑制平滑肌细胞的增殖和基质合成,最终防止小动脉重塑^[49-50]。

Herat 等^[51]发现使用 SGLT2 抑制剂可降低 1 型 DR 小鼠模型(Akita、Akimba 小鼠)体内琥珀酸的含量,增加有益的短链脂肪酸丁酸水平。琥珀酸是肠道代谢的中间代谢产物,与 DR 表型恶化有关。已经证明其通过琥珀酸特异性受体 GPR91 发出信号,促进视网膜神经节细胞中血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的表达,进而可能促进 DR 发病^[52]。这一发现提示 SGLT2 抑制剂或许可以通过琥珀酸途径抑制视网膜血管生成,未来可进一步研究 SGLT2 抑制剂对眼内琥珀酸水平及视网膜神经节细胞中 VEGF 表达量的影响。

3.3 减轻神经相关视网膜病变

SGLT2 与交感神经系统之间存在一定相互作用。已有文献报道,交感神经系统的主要神经递质去甲肾上腺素可上调人肾脏 PTC 中 SGLT2 的表达^[53]。有研究表明,DR 与 1 型、2 型糖尿病患者早期自主神经功能障碍有关^[54]。Matthews 等^[53]研究发现,高脂饮食喂养小鼠经 SGLT2 抑制剂达格列净治疗后,心脏和肾脏组织中的去甲肾上腺素含量和酪氨酸羟化酶表达量均降低,这表明 SGLT2 抑制剂在这一动物模型中具有显著的交感抑制作用,相关机制仍有待进一步研究。据此推测,SGLT2 抑制剂也许会减轻由交感神经系统过度激活所致的视网膜病变^[4]。Herat 等^[51]发现,用 SGLT2 抑制剂治疗 1 型 DR 小鼠,可降低其肾脏内去甲肾上腺素的含量,再一次验证了 SGLT2 抑制剂的交感神经抑制作用。

总之,已有可靠的临床研究显示 SGLT2 抑制剂对糖尿病心血管并发症和肾脏病变有较好的治疗效果,但其在 DR 中的疗效研究数据则很少,仍需要大规模、长时间的随机对照研究来明确 SGLT2 抑制剂对 DR 的防治作用。关于 SGLT2 抑制剂保护 DR 的作用机制,已有的研究成果主要来源于动物实验,接下来的研究一方面需要对具体机制作进一步阐明,另一方面需要在 DR 人群中验证已有的结果。

4 结语

SGLT 在葡萄糖运输中发挥着不可或缺的作用,SGLT1、SGLT2 在视网膜内的表达提示 SGLT 对 DR 发病的潜在影响。目前 SGLT1 与 DR 的关系尚不明晰,需要进一步研究 RPE 细胞内 SGLT1 介导的葡萄糖代谢过程加以明确。SGLT2 介导视网膜周细胞的钠依赖性葡萄糖摄取可能参与了 DR 早期微血管病变的病理过程,而非选择性 SGLT 抑制剂根皮苷可减轻这一过程中视网膜细胞形态及功能的变化,但具体机制尚待进一步

阐明。另外,除周细胞外,研究 SGLT2 在视网膜其他细胞上的表达及调控葡萄糖代谢的情况也非常有意义。

目前,DR 根据所处阶段有不同的治疗手段。控制危险因素、药物干预可延缓非增生性 DR 的进程;玻璃体腔内注射抗 VEGF 药物可消除黄斑水肿、预防盲;全视网膜激光光凝和玻璃体切割术可有效治疗严重的非增生性 DR 和增生性 DR。尽管如此,DR 的治疗仍是一项艰巨的任务,亟需开发新的治疗方法和预防措施。SGLT2 抑制剂已广泛应用于糖尿病的临床治疗,一方面能够控制血糖水平,另一方面能够减少视网膜微血管损伤,因此对预防和早期控制 DR 具有良好的应用价值。迄今为止,已有的实验结果提示 SGLT2 抑制剂在防治 DR 方面有巨大潜力,有望未来开展大规模的临床研究,为 DR 疗效提供更有说服力的临床证据。当然,对基本机制的阐明也必不可少,有关 SGLT2 抑制剂对 DR 治疗作用的可能机制中,仅视网膜周细胞途径的机制比较明确。未来仍需全面、深入地研究 SGLT2 在 DR 发生和发展中的作用,进一步探索 SGLT2 抑制剂治疗 DR 的作用机制,以开发 DR 预防及治疗的新靶点。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 韩珺琳, 韩梅. 糖尿病视网膜病变相关基因单核苷酸多态性[J]. 中华实验眼科杂志, 2019, 37(5): 390-395. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2019.05.014.
- [2] Han JL, Han M. Research progress on single nucleotide polymorphisms of genes associated with diabetic retinopathy [J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2019, 37(5): 390-395. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2019.05.014.
- [3] Zheng Y, He M, Congdon N. The worldwide epidemic of diabetic retinopathy [J]. Indian J Ophthalmol, 2012, 60(5): 428-431. DOI: 10.4103/0301-4738.100542.
- [4] Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy [J]. Diabetes Care, 2012, 35(3): 556-564. DOI: 10.2337/dc11-1909.
- [5] Herat LY, Matthews VB, Rakoczy PE, et al. Focusing on sodium glucose cotransporter-2 and the sympathetic nervous system: potential impact in diabetic retinopathy [J/OL]. Int J Endocrinol, 2018, 2018: 9254126 [2023-12-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30123269/>. DOI: 10.1155/2018/9254126.
- [6] Wakisaka M, Nagao T. Sodium glucose cotransporter 2 in mesangial cells and retinal pericytes and its implications for diabetic nephropathy and retinopathy [J]. Glycobiology, 2017, 27(8): 691-695. DOI: 10.1093/glycob/cwx047.
- [7] Wright EM, Loo DD, Hirayama BA. Biology of human sodium glucose transporters [J]. Physiol Rev, 2011, 91(2): 733-794. DOI: 10.1152/physrev.00055.2009.
- [8] 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. DOI: 10.1007/s13300-010-0006-4.
- [9] Wright EM, Hirayama BA, Loo DF. Active sugar transport in health and disease [J]. J Intern Med, 2007, 261(1): 32-43. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2006.01746.x.
- [10] Sha W, Wen S, Chen L, et al. The role of SGLT2 inhibitor on the treatment of diabetic retinopathy [J/OL]. J Diabetes Res, 2020, 2020: 8867875 [2023-12-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33274239/>. DOI: 10.1155/2020/8867875.
- [11] Lu L, Seidel CP, Iwase T, et al. Suppression of GLUT1; a new strategy

- to prevent diabetic complications[J]. *J Cell Physiol*, 2013, 228 (2) : 251-257. DOI: 10.1002/jcp.24133.
- [11] You ZP, Zhang YL, Shi K, et al. Suppression of diabetic retinopathy with GLUT1 siRNA[J/OL]. *Sci Rep*, 2017, 7(1) : 7437 [2023-12-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28785055/>. DOI: 10.1038/s41598-017-07942-x.
- [12] Rizzolo LJ. Glucose transporters in retinal pigment epithelium development [M]//Tombran-Tink J, Barnstable CJ. *Ophthalmology research: ocular transporters in ophthalmic diseases and drug delivery*. Totowa; Humana Press, 2008 : 185-199. DOI: 10.1007/978-1-59745-375-2_10.
- [13] Gnana-Prakasam JP, Veeranan-Karmegam R, Coothankandaswamy V, et al. Loss of *Hfe* leads to progression of tumor phenotype in primary retinal pigment epithelial cells[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013, 54(1) : 63-71. DOI: 10.1167/iovs.12-10312.
- [14] Yuan Z, Feng W, Hong J, et al. p38MAPK and ERK promote nitric oxide production in cultured human retinal pigmented epithelial cells induced by high concentration glucose[J]. *Nitric Oxide*, 2009, 20(1) : 9-15. DOI: 10.1016/j.niox.2008.09.001.
- [15] Wakisaka M, Yoshinari M, Yamamoto M, et al. Na⁺-dependent glucose uptake and collagen synthesis by cultured bovine retinal pericytes[J]. *Biochim Biophys Acta*, 1997, 1362(1) : 87-96. DOI: 10.1016/s0925-4439(97)00071-9.
- [16] Wakisaka M, Kitazono T, Kato M, et al. Sodium-coupled glucose transporter as a functional glucose sensor of retinal microvascular circulation[J]. *Circ Res*, 2001, 88(11) : 1183-1188. DOI: 10.1161/hh1101.091265.
- [17] Wakisaka M, Nagao T, Yoshinari M. Sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) plays as a physiological glucose sensor and regulates cellular contractility in rat mesangial cells[J/OL]. *PLoS One*, 2016, 11(3) : e0151585 [2023-12-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26999015/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0151585.
- [18] Wakisaka M, Yoshinari M, Asano T, et al. Normalization of glucose entry under the high glucose condition by phlorizin attenuates the high glucose-induced morphological and functional changes of cultured bovine retinal pericytes[J]. *Biochim Biophys Acta*, 1999, 1453(1) : 83-91. DOI: 10.1016/s0925-4439(98)00087-8.
- [19] Smith CD, Hirayama BA, Wright EM. Baculovirus-mediated expression of the Na⁺/glucose cotransporter in Sf9 cells[J]. *Biochim Biophys Acta*, 1992, 1104(1) : 151-159. DOI: 10.1016/0005-2736(92)90144-b.
- [20] Maki T, Maeno S, Maeda Y, et al. Amelioration of diabetic nephropathy by SGLT2 inhibitors independent of its glucose-lowering effect: a possible role of SGLT2 in mesangial cells[J/OL]. *Sci Rep*, 2019, 9(1) : 4703 [2023-12-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30886225/>. DOI: 10.1038/s41598-019-41253-7.
- [21] Wright EM. Renal Na⁺-glucose cotransporters[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2001, 280(1) : F10-18. DOI: 10.1152/ajprenal.2001.280.1.F10.
- [22] Roy S, Bae E, Amin S, et al. Extracellular matrix, gap junctions, and retinal vascular homeostasis in diabetic retinopathy[J]. *Exp Eye Res*, 2015, 133 : 58-68. DOI: 10.1016/j.exer.2014.08.011.
- [23] 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. DOI: 10.2478/jomb-2019-0040.
- [24] Hattersley AT, Thorens B. Type 2 diabetes, SGLT2 inhibitors, and glucose secretion[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(10) : 974-976. DOI: 10.1056/NEJMcibr1506573.
- [25] Song P, Onishi A, Koepsell H, et al. Sodium glucose cotransporter SGLT1 as a therapeutic target in diabetes mellitus[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2016, 20(9) : 1109-1125. DOI: 10.1517/14728222.2016.1168808.
- [26] Cefalo C, Cinti F, Moffa S, et al. Sotagliflozin, the first dual SGLT inhibitor: current outlook and perspectives [J/OL]. *Cardiovasc Diabetol*, 2019, 18(1) : 20 [2023-12-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30819210/>. DOI: 10.1186/s12933-019-0828-y.
- [27] Rieg T, Vallon V. Development of SGLT1 and SGLT2 inhibitors[J]. *Diabetologia*, 2018, 61(10) : 2079-2086. DOI: 10.1007/s00125-018-4654-7.
- [28] Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(22) : 2117-2128. DOI: 10.1056/NEJMoa1504720.
- [29] Pareek A, Chandurkar N, Naidu K. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes [J/OL]. *N Engl J Med*, 2016, 375(18) : 1800 [2023-12-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27806238/>. DOI: 10.1056/NEJMc1611290.
- [30] Wilding J, Bailey C, Rigney U, et al. Dapagliflozin therapy for type 2 diabetes in primary care: changes in HbA1c, weight and blood pressure over 2 years follow-up [J]. *Prim Care Diabetes*, 2017, 11(5) : 437-444. DOI: 10.1016/j.pcd.2017.04.004.
- [31] Neal B, Perkovic V, Matthews DR. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes[J/OL]. *N Engl J Med*, 2017, 377(21) : 2099 [2023-12-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29166232/>. DOI: 10.1056/NEJMc1712572.
- [32] Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(4) : 347-357. DOI: 10.1056/NEJMoa1812389.
- [33] Mahaffey KW, Neal B, Perkovic V, et al. Canagliflozin for primary and secondary prevention of cardiovascular events: results from the CANVAS program (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study) [J]. *Circulation*, 2018, 137(4) : 323-334. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032038.
- [34] Wakisaka M, Kamouchi M, Kitazono T. Lessons from the trials for the desirable effects of sodium glucose co-transporter 2 inhibitors on diabetic cardiovascular events and renal dysfunction[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(22) : 5668 [2023-12-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31726765/>. DOI: 10.3390/ijms20225668.
- [35] Takakura S, Toyoshi T, Hayashizaki Y, et al. Effect of ipragliflozin, an SGLT2 inhibitor, on progression of diabetic microvascular complications in spontaneously diabetic Torii fatty rats [J]. *Life Sci*, 2016, 147 : 125-131. DOI: 10.1016/j.lfs.2016.01.042.
- [36] Chung YR, Ha KH, Lee K, et al. Effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on diabetic retinopathy and its progression: a real-world Korean study [J/OL]. *PLoS One*, 2019, 14(10) : e0224549 [2023-12-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31658289/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0224549.
- [37] Dziuba J, Alperin P, Racketa J, et al. Modeling effects of SGLT-2 inhibitor dapagliflozin treatment versus standard diabetes therapy on cardiovascular and microvascular outcomes [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2014, 16(7) : 628-635. DOI: 10.1111/dom.12261.
- [38] 金佩瑶, 彭金娟, 邹海东, 等. 上海市新泾社区 2 型糖尿病居民 5 年随访的前瞻性调查研究 1. 糖尿病视网膜病变和糖尿病黄斑水肿的发病率及危险因素 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2016, 34(4) : 363-367. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2016.04.016.
- Jin PY, Peng JJ, Zou HD, et al. A 5-year prospective study of type 2 diabetes patients in Shanghai Xinjing Community 1. The incidence and risk factors of diabetic retinopathy and diabetic macular edema in Chinese type 2 diabetes [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2016, 34(4) : 363-367. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2016.04.016.
- [39] 赵梦雅, 许迅. 伴脂代谢紊乱的糖尿病视网膜病变研究进展 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2017, 35(7) : 655-659. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2017.07.017.



- Zhao MY, Xu X. Research progress of diabetic retinopathy with dyslipidemia[J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2017, 35(7): 655-659. DOI: 10.3760/ema.j.issn.2095-0160.2017.07.017.
- [40] UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group[J]. BMJ, 1998, 317(7160): 703-713.
- [41] Ott C, Jumar A, Striepe K, et al. A randomised study of the impact of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin on microvascular and macrovascular circulation[J/OL]. Cardiovasc Diabetol, 2017, 16(1): 26[2023-12-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28231831/>. DOI: 10.1186/s12933-017-0510-1.
- [42] Peene B, Benhalima K. Sodium glucose transporter protein 2 inhibitors: focusing on the kidney to treat type 2 diabetes[J]. Ther Adv Endocrinol Metab, 2014, 5(5): 124-136. DOI: 10.1177/2042018814553965.
- [43] Shin SJ, Chung S, Kim SJ, et al. Effect of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor, dapagliflozin, on renal renin-angiotensin system in an animal model of type 2 diabetes[J/OL]. PLoS One, 2016, 11(11): e0165703[2023-12-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27802313/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0165703.
- [44] Zhang HY, Wang JY, Ying GS, et al. Serum lipids and other risk factors for diabetic retinopathy in Chinese type 2 diabetic patients[J]. J Zhejiang Univ Sci B, 2013, 14(5): 392-399. DOI: 10.1631/jzus.B1200237.
- [45] Li J, Wang JJ, Chen D, et al. Systemic administration of HMG-CoA reductase inhibitor protects the blood-retinal barrier and ameliorates retinal inflammation in type 2 diabetes[J]. Exp Eye Res, 2009, 89(1): 71-78. DOI: 10.1016/j.exer.2009.02.013.
- [46] Filippas-Ntekouan S, Tsimihodimos V, Filippatos T, et al. SGLT-2 inhibitors: pharmacokinetics characteristics and effects on lipids[J]. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2018, 14(11): 1113-1121. DOI: 10.1080/17425255.2018.1541348.
- [47] Wakisaka M. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes[J]. N Engl J Med, 2016, 375(18): 1799-1800. DOI: 10.1056/NEJMc1611290.
- [48] Jumar A, Ott C, Kistner I, et al. Early signs of end-organ damage in retinal arterioles in patients with type 2 diabetes compared to hypertensive patients[J]. Microcirculation, 2016, 23(6): 447-455. DOI: 10.1111/micc.12291.
- [49] Green J, Yurdagul A Jr, McInnis MC, et al. Flow patterns regulate hyperglycemia-induced subendothelial matrix remodeling during early atherogenesis[J]. Atherosclerosis, 2014, 232(2): 277-284. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.11.052.
- [50] Lacolley P, Regnault V, Nicoletti A, et al. The vascular smooth muscle cell in arterial pathology: a cell that can take on multiple roles[J]. 2012, 95(2): 194-204. DOI: 10.1093/cvr/cvs135.
- [51] Herat LY, Ward NC, Magno AL, et al. Sodium glucose co-transporter 2 inhibition reduces succinate levels in diabetic mice[J]. World J Gastroenterol, 2020, 26(23): 3225-3235. DOI: 10.3748/wjg.v26.i23.3225.
- [52] Sapiha P, Sirinyan M, Hamel D, et al. The succinate receptor GPR91 in neurons has a major role in retinal angiogenesis[J]. Nat Med, 2008, 14(10): 1067-1076. DOI: 10.1038/nm.1873.
- [53] Matthews VB, Elliot RH, Rudnicka C, et al. Role of the sympathetic nervous system in regulation of the sodium glucose cotransporter 2[J]. J Hypertens, 2017, 35(10): 2059-2068. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001434.
- [54] Kramer CK, Leitão CB, Azevedo MJ, et al. Diabetic retinopathy is associated with early autonomic dysfunction assessed by exercise-related heart rate changes[J]. Braz J Med Biol Res, 2008, 41(12): 1110-1115. DOI: 10.1590/s0100-879x2008001200011.

(收稿日期:2023-12-20 修回日期:2024-06-30)

(本文编辑:刘艳 施晓萌)

读者·作者·编者

本刊对论文中统计学方法描述的要求

研究论文如有量化测试指标时须有统计学分析的内容,并在方法部分提供统计学方法的描述,反应变量为单变量时请提供测量指标数据资料的性质(如计量数据资料及计数数据资料的表达方式)、多个样本计量数据资料正态分布检验方法的名称及方差齐性检验方法的名称、实(试)验设计方法及与之相匹配的统计学设计(如配对设计、成组设计、交叉设计、析因设计、正交设计等)、与统计设计相应的统计方法名称(如 t 检验、方差分析)以及检验水准。选择方差分析统计设计时应根据单因素或多因素设计选择正确的方法,不宜简单套用单因素方差分析。反应变量为双变量时,应根据实(试)验设计正确选择简单直线相关分析、回归分析或其他方法,不宜简单套用直线相关分析。统计学的检验水准请提供为双侧检验或单侧检验。论文结果部分的统计学分析内容可用相应的图表达。

统计学符号的著录执行 GB/T 3358.1—2009/ISO 3534-1:2006《统计学词汇及符号》的有关规定,统计学符号一律采用斜体,如样本量用 n ;中位数用英文斜体大写 M ,样本均数的标准误用英文小写 σ_x , t 检验用英文小写 t , F 检验用英文大写 F ,卡方检验用希文小写 χ^2 ,相关系数用英文小写 r ,秩相关分析相关系数用 r_s ,确定系数用 R^2 ,自由度用希文小写 ν ;概率用英文大写 P ;检验水准用 α 。统计结果的解释和表达采用对比组或比较对象之间差异有统计学意义的描述方法,而不用对比组之间差异具有显著性(或非显著性)的描述。论文的统计学分析结果提倡提供统计学检验量值和 P 值的具体数据,如不能提供 P 值的具体数据时,必须提供统计学检验量值如 χ^2 值、 t 值、 F 值等。当涉及总体参数(如总体均数、总体率等)时,在给出显著性检验结果的同时,请给出 95% 可信区间(CI)。

(本刊编辑部)