

DOI: 10.16781/j.0258-879x.2021.09.1062

• 短篇论著 •

达格列净治疗糖尿病肾病 84 例临床疗效观察

张志勇*, 李明旭, 于海, 肖峰林, 玄方, 赵艺欣

解放军总医院第六医学中心肾脏病科, 北京 100048

[摘要] **目的** 评价在真实世界中达格列净对于糖尿病肾病 (DKD) 治疗的有效性和安全性。**方法** 选取 2018 年 1 月至 2020 年 5 月于我院接受达格列净治疗且随访超过 12 个月的 DKD 患者 84 例, 回顾性分析达格列净对 DKD 患者血糖、血压、体重、血脂、尿蛋白量、肾功能的影响, 比较治疗前后临床治疗效果的差异, 并记录治疗过程中的不良反应。**结果** 84 例 DKD 患者的平均年龄为 (52.47±8.87) 岁, 男性 56 例 (66.7%), 糖尿病病程 8 (3, 17) 年, 合并肥胖及超重者 35 例 (41.7%), 合并糖尿病性视网膜病变患者 47 例 (56.0%), 高血压 69 例 (82.1%), 24 h 尿蛋白定量为 3 100 (700, 9 100) mg, 估算的肾小球滤过率为 87.1 (49.7, 108.2) mL/(min·1.73 m²)。在随访过程中, 共有 12 例 (14.3%) 患者停用达格列净 (男 4 例、女 8 例)。女性更容易发生泌尿系感染 [17.9% (5/28) vs 1.8% (1/56)]; *OR*=11.96, 95% *CI* 1.32~108.07, *P*=0.007]。随访 12 个月后 DKD 患者的体重 (*P*=0.02)、BMI (*P*=0.02)、收缩压 (*P*=0.04)、每日胰岛素总量 (*P*<0.01)、空腹血糖 (*P*<0.01)、糖化血红蛋白 (*P*<0.01)、24 h 尿蛋白定量 (*P*=0.05) 均下降。**结论** 真实世界的观察性数据支持达格列净对 DKD 的治疗效果较好且相对安全。

[关键词] 达格列净; 糖尿病肾病; 治疗结果; 安全性

[中图分类号] R 587.24

[文献标志码] A

[文章编号] 0258-879X(2021)09-1062-05

Dapagliflozin in treating diabetic kidney disease: clinical efficacy observation on 84 cases

ZHANG Zhi-yong*, LI Ming-xu, YU Hai, XIAO Feng-lin, XUAN Fang, ZHAO Yi-xin

Department of Nephrology, the Sixth Medical Center of General Hospital of PLA, Beijing 100048, China

[Abstract] **Objective** To evaluate the efficacy and safety of dapagliflozin in the treatment of diabetic kidney disease (DKD) in the real world. **Methods** A total of 84 DKD patients who received dapagliflozin in our hospital from Jan. 2018 to May 2020 and who were followed up for more than 12 months were selected. The effects of dapagliflozin on blood glucose, blood pressure, body weight, blood lipid, proteinuria and renal function of DKD patients were analyzed retrospectively, the differences of clinical outcomes before and after treatment were compared, and the adverse reactions during treatment were recorded. **Results** Of the 84 patients, the average age was (52.47±8.87) years and 56 cases (66.7%) were males. The diabetes history was 8 (3, 17) years, 35 cases (41.7%) had obesity and overweight, 47 cases (56.0%) had diabetic retinopathy, 69 cases (82.1%) had hypertension, the 24-h urinary protein level was 3 100 (700, 9 100) mg, and the estimated glomerular filtration rate (eGFR) was 87.1 (49.7, 108.2) mL/(min·1.73 m²). During the follow-up period, 12 cases (14.3%) stopped dapagliflozin (4 males and 8 females). Females were more prone to urinary tract infections (17.9% [5/28] vs 1.8% [1/56]; odds ratio [*OR*] =11.96, 95% confidence interval [*CI*] 1.32-108.07, *P*=0.007). After 12 months of follow-up, body weight (*P*=0.02), body mass index (BMI) (*P*=0.02), systolic blood pressure (*P*=0.04), total daily insulin dosage (*P*<0.01), fasting blood glucose (*P*<0.01), the glycosylated hemoglobin (*P*<0.01), and 24-h urinary protein level (*P*=0.05) were significantly decreased. **Conclusion** Based on the real-world observational data, dapagliflozin is a relatively safe and effective drug for DKD.

[Key words] dapagliflozin; diabetic nephropathies; treatment outcomes; safety

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2021, 42(9): 1062-1066]

糖尿病是全球致死、致残的重要原因之一。最新流行病学数据显示, 2015—2017 年中国大陆

18 岁以上成人中, 糖尿病患病率已高达 12.8% (美国糖尿病协会标准), 如用 WHO 标准诊断, 这

[收稿日期] 2020-08-04 [接受日期] 2021-07-03

[作者简介] 张志勇, 硕士, 副主任医师。

*通信作者 (Corresponding author). Tel: 010-66957573, E-mail: zhangzhiyong2005@tom.com

一比例为 11.2%^[1]。糖尿病肾病 (diabetic kidney disease, DKD) 是糖尿病患者最重要的合并症之一, 已成为终末期肾病的主要原因^[2]。早期诊断、预防与延缓 DKD 的发生、发展对降低糖尿病患者肾脏和心血管事件发生风险具有重要意义, 早期干预及降糖、降压和降脂多因素综合防治是预防与延缓 DKD 进展的关键。既往尚无研究证实传统降糖药物能够有效降低糖尿病患者肾脏硬终点事件。钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂 (sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor, SGLT-2i) 是一类新型降糖药, 通过抑制近端肾小管钠-葡萄糖重吸收促进尿糖排泄, 其不仅可以强效控制血糖, 而且可以全面保护心脏和肾脏, 延缓肾脏病进展, 降低肾脏终点事件发生风险^[3-5]。

如果 SGLT-2i 的临床试验结果能够在真实世界得到证实, 将推动其在 DKD 中的广泛应用。但在 SGLT-2i 的临床试验中, 均强调其增加了泌尿系感染、脓毒血症、糖尿病酮症酸中毒、脱水、截肢等风险^[6-9]。此外, 有少量观察性研究评价了服用 SGLT-2i 超过 1 年随访的治疗有效性和安全性^[10]。本研究拟在真实世界中, 利用回顾性观察性研究数据, 评价 SGLT-2i 代表药物达格列净在中国 DKD 患者中的治疗效果及安全性, 为其成为 DKD 治疗用药的选择提供数据支持。

1 资料和方法

1.1 研究对象 选取 2018 年 1 月至 2020 年 5 月于我院肾脏病科、内分泌科接受达格列净治疗且随访超过 12 个月的 DKD 患者 84 例。根据目前糖尿病血糖控制的推荐建议^[11-12], 给予患者达格列净 (阿斯利康制药有限公司生产, 规格 10 mg/片) 每天 10 mg 口服 (无论是否联合胰岛素、二甲双胍等降糖治疗)。DKD 诊断标准: 尿微量白蛋白/肌酐比值增高 (≥ 30 mg/g) 或估算的肾小球滤过率 (estimated glomerular filtration rate, eGFR) 下降 [< 60 mL/(min · 1.73 m²)] , 同时排除其他慢性肾脏病。排除标准: 年龄 < 18 岁; 妊娠期妇女; 终末期肾病患者; 有糖尿病足; 有泌尿系感染; 1 型糖尿病患者; eGFR < 30 mL/(min · 1.73 m²)。

1.2 研究方法

1.2.1 基线资料收集 记录所有患者的年龄、性别、BMI、血压、空腹血糖、糖化血红蛋白 (glycated hemoglobin, HbA_{1c})、血脂、丙氨酸转氨酶、天冬氨酸转氨酶、血肌酐、糖尿病病程、合并用药等。

1.2.2 随访资料收集 每 1~3 个月规律随访 1 次, 随访截至 2020 年 5 月 31 日。有效性评价: 记录患者随访过程中的 HbA_{1c}、空腹血糖、体重、BMI、血压、每日胰岛素总量、24 h 尿蛋白定量、肾素-血管紧张素-醛固酮系统抑制剂 (renin-angiotensin-aldosterone system inhibitor, RASI) 使用情况等。安全性评价: 记录丙氨酸转氨酶、天冬氨酸转氨酶、血脂、血肌酐、eGFR [基于慢性肾脏病流行病学合作工作组 (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, CKD-EPI) 方程]、感染、低血糖、酮症酸中毒、脱水症状等。

1.2.3 终点评价 研究主要终点是评价达格列净的有效性和安全性, 其中有效性评价是指用药 12 个月 HbA_{1c} 较基线的变化及 eGFR 和 24 h 尿蛋白定量的变化。次要终点评价指标包括体重、BMI、血压、空腹血糖、血脂、丙氨酸转氨酶、天冬氨酸转氨酶、每日胰岛素总量的变化。

1.3 统计学处理 应用 SPSS 24.0 软件进行统计学分析。正态分布的连续资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 治疗前后比较采用配对 *t* 检验; 非正态分布计量资料用中位数 (下四分位数, 上四分位数) 表示, 治疗前后比较采用非参数检验。分类资料用百分率表示, 治疗前后比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。所有的统计检验采用双侧检验, 检验水准 (α) 为 0.05。

2 结果

2.1 患者基线资料 本研究共纳入临床诊断为 DKD 且服用达格列净的患者 84 例, 其中 9 例接受了肾活检并经病理确诊。患者年龄 40~68 岁, 平均 (52.47 ± 8.87) 岁, 男 56 例 (66.7%), 糖尿病病程 8 (3, 17) 年, 合并肥胖及超重者 35 例 (41.7%), 合并糖尿病性视网膜病变患者 47 例 (56.0%), 高血压 69 例 (82.1%), 24 h 尿蛋白定量 3 100 (700, 9 100) mg, eGFR 87.1 (49.7, 108.2) mL/(min · 1.73 m²)。见表 1。

表1 接受达格列净治疗的DKD患者基线资料

指标	基线值
N=84	
男性, n (%)	56 (66.7)
年龄/岁, $\bar{x} \pm s$	52.47 ± 8.87
糖尿病病程/年, $M(Q_L, Q_U)$	8 (3, 17)
体重/kg, $M(Q_L, Q_U)$	75 (52, 92)
BMI/($\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$), $\bar{x} \pm s$	26.16 ± 2.38
收缩压/mmHg, $\bar{x} \pm s$	146.70 ± 21.19
舒张压/mmHg, $\bar{x} \pm s$	80.82 ± 12.34
每日胰岛素总量 ^a /($\text{U} \cdot \text{d}^{-1}$), $M(Q_L, Q_U)$	24 (16, 32)
空腹血糖/($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$), $\bar{x} \pm s$	8.20 ± 1.62
HbA _{1c} /%, $\bar{x} \pm s$	8.00 ± 1.10
血肌酐/($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$), $M(Q_L, Q_U)$	83 (45, 145)
eGFR/($\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot [1.73 \text{ m}^2]^{-1}$), $M(Q_L, Q_U)$	87.1 (49.7, 108.2)
血清白蛋白/($\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$), $M(Q_L, Q_U)$	36.1 (28.1, 42.6)
24 h尿蛋白定量/mg, $M(Q_L, Q_U)$	3 100 (700, 9 100)
ACR/($\text{mg} \cdot \text{g}^{-1}$), $M(Q_L, Q_U)$	2 045 (310, 6 700)
总胆固醇/($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$), $\bar{x} \pm s$	5.69 ± 1.87
甘油三酯/($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$), $\bar{x} \pm s$	1.72 ± 0.67
低密度脂蛋白胆固醇/($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$), $\bar{x} \pm s$	3.02 ± 1.45
ALT/($\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$), $\bar{x} \pm s$	25.00 ± 6.10
AST/($\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$), $\bar{x} \pm s$	23.00 ± 6.00
合并症, n (%)	
高血压	69 (82.1)
冠心病	5 (6.0)
脑卒中	3 (3.6)
肥胖 ($\text{BMI} \geq 28 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$)	8 (9.5)
超重 ($25 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2} < \text{BMI} \leq 27 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$)	27 (32.1)
糖尿病性视网膜病变	47 (56.0)
合并用药, n (%)	
ACEI	21 (25.0)
ARB	31 (36.9)
CCB	52 (61.9)
β -受体阻滞剂	20 (23.8)
利尿剂	15 (17.9)
α -受体阻滞剂	9 (10.7)
他汀类	39 (46.4)
二甲双胍	17 (20.2)
磺脲类	10 (11.9)
胰岛素	35 (41.7)

^a: $n=35$. 1 mmHg=0.133 kPa. DKD:糖尿病肾病;BMI:体重指数; HbA_{1c}:糖化血红蛋白;eGFR:估算的肾小球滤过率;ACR:尿微量白蛋白/肌酐比值;ALT:丙氨酸转氨酶;AST:天冬氨酸转氨酶;ACEI:血管紧张素转换酶抑制剂;ARB:血管紧张素II受体阻滞剂;CCB:钙通道阻滞剂; $M(Q_L, Q_U)$:中位数(下四分位数,上四分位数).

2.2 达格列净的有效性评价 84例患者中有72例服用达格列净超过12个月,12例患者停用达格列净。服药后,患者的HbA_{1c}明显下降,随访12个月

时HbA_{1c}从(8.00±1.10)%下降至(7.04±1.65)% ($P<0.01$),尤其前3个月下降明显(图1)。随访12个月时24h尿蛋白定量下降($P=0.05$),而eGFR差异无统计学意义($P>0.05$),见表2。

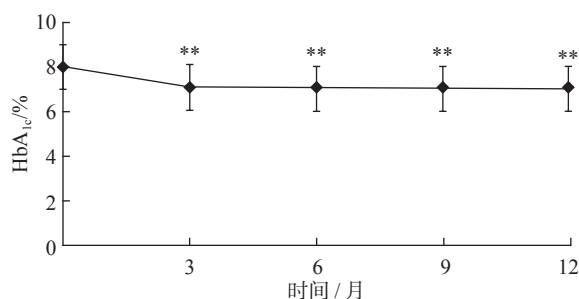


图1 达格列净降低HbA_{1c}的效果

** $P<0.01$ 与基线值比较. $n=84$, $\bar{x} \pm s$. HbA_{1c}:糖化血红蛋白.

随访12个月时,次要终点评价指标体重($P=0.02$)、BMI($P=0.02$)、收缩压($P=0.04$)、空腹血糖($P<0.01$)均下降,每日胰岛素总量减少($P<0.01$),RASi使用未受影响($P>0.05$),血肌酐差异无统计学意义($P>0.05$)。见表2。

2.3 达格列净的安全性评价 在随访过程中,共有12例(14.3%)患者停用达格列净(男4例、女8例)。其中6例因泌尿系感染停用(男1例、女5例,平均停药时间8个月),另外6例停用达格列净的原因包括多尿(1例)、恶心(2例)、低血压(2例)、血肌酐升高1倍(1例)。结果显示,女性比男性更容易停用达格列净[28.6% (8/28) vs 7.1% (4/56); $OR=4.0$, 95% CI 1.11~14.43, $P=0.052$],也更容易发生泌尿系感染[17.9% (5/28) vs 1.8% (1/56); $OR=11.96$, 95% CI 1.32~108.07, $P=0.007$]。

3 讨论

本研究纳入了84例服用达格列净治疗DKD的患者,结果显示达格列净可明显改善空腹血糖和HbA_{1c}水平(P 均 <0.01),实现优化降糖治疗的效果,部分使用胰岛素的患者可以减少胰岛素用量($P<0.01$)。在12个月的随访过程中,达格列净可使HbA_{1c}水平下降的结果与既往报道^[4,6,13]一致。本研究结果还显示达格列净可明显降低DKD患者体重($P=0.02$)、BMI($P=0.02$)、收缩压($P=0.04$)和24h尿蛋白定量($P=0.05$),ACR虽出现下降但因本研究样本量的限制,未发现差异有统计学意义($P>0.05$)。

表 2 DKD 患者服用达格列净的有效性评价

指标	基线值	随访 12 个月时	<i>P</i> 值
体重/kg, $M(Q_L, Q_U)$	75 (52, 92)	73 (53, 90)	0.02
BMI/(kg·m ⁻²), $\bar{x} \pm s$	26.16 ± 2.38	25.72 ± 2.09	0.02
收缩压/mmHg, $\bar{x} \pm s$	146.70 ± 21.19	141.70 ± 19.90	0.04
舒张压/mmHg, $\bar{x} \pm s$	80.82 ± 12.34	77.92 ± 12.14	0.12
每日胰岛素总量 ^a /(U·d ⁻¹), $M(Q_L, Q_U)$	24 (16, 32)	16 (12, 25)	<0.01
空腹血糖/(mmol·L ⁻¹), $\bar{x} \pm s$	8.20 ± 1.62	7.00 ± 1.32	<0.01
HbA _{1c} /%, $\bar{x} \pm s$	8.00 ± 1.10	7.04 ± 1.65	<0.01
血肌酐/(μmol·L ⁻¹), $M(Q_L, Q_U)$	83 (45, 145)	84 (41, 147)	0.67
eGFR/(mL·min ⁻¹ ·[1.73 m ²] ⁻¹), $M(Q_L, Q_U)$	87.1 (49.7, 108.2)	87.3 (50.1, 106.2)	0.82
24 h 尿蛋白定量/mg, $M(Q_L, Q_U)$	3 100 (700, 9 100)	2 600 (500, 8 100)	0.05
ACR/(mg·g ⁻¹), $M(Q_L, Q_U)$	2 045 (310, 6 700)	2 005 (180, 6 100)	0.06
总胆固醇/(mmol·L ⁻¹), $\bar{x} \pm s$	5.69 ± 1.87	5.58 ± 1.91	0.74
甘油三酯/(mmol·L ⁻¹), $\bar{x} \pm s$	1.72 ± 0.67	1.70 ± 0.68	0.68
低密度脂蛋白胆固醇/(mmol·L ⁻¹), $\bar{x} \pm s$	3.02 ± 1.45	2.91 ± 1.43	0.31
ALT/(U·L ⁻¹), $\bar{x} \pm s$	25.00 ± 6.10	24.00 ± 6.20	0.13
AST/(U·L ⁻¹), $\bar{x} \pm s$	23.00 ± 6.00	22.00 ± 4.60	0.38
ACEI <i>n</i> (%)	21 (25.0)	21 (25.0)	1.00
ARB <i>n</i> (%)	31 (36.9)	31 (36.9)	1.00

^a: $n=35.1 \text{ mmHg}=0.133 \text{ kPa}$. DKD: 糖尿病肾病; BMI: 体重指数; HbA_{1c}: 糖化血红蛋白; eGFR: 估算的肾小球滤过率; ACR: 尿微量白蛋白与肌酐比值; ALT: 丙氨酸转氨酶; AST: 天冬氨酸转氨酶; ACEI: 血管紧张素转换酶抑制剂; ARB: 血管紧张素 II 受体阻滞剂; $M(Q_L, Q_U)$: 中位数(下四分位数, 上四分位数).

本研究发现达格列净在 12 个月随访过程中对肾功能无明显影响。在使用 SGLT-2i 最初的数周, 肾脏血流动力学的改变可能会导致血肌酐轻度升高, 这与 RASI 类似^[14-15]。但是本组有 1 例患者在随访过程中无明显诱因逐渐出现血肌酐升高, 使用达格列净 6 个月后血肌酐升至基线水平的 2 倍, 该患者同时停用 RASI、达格列净等可疑用药后未见肾功能恢复, 考虑此例患者肾脏事件与达格列净无明确直接相关性。但由于 DKD 患者血管病变及个体易感性的差异, 仍不能除外脱水或者联合使用 RASI 或其他肾毒性药物导致。因此, 在使用达格列净的过程中仍应严密监测血肌酐的变化。由于这几种因素对肾功能的影响以及受限于本研究的样本数量, 随访 12 个月时 eGFR 与基线值相比差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

此外, 本研究也发现达格列净增加了泌尿系感染的风险, 尤其是对女性患者。泌尿系感染是本研究患者停药的主要原因^[16-18]。但我们在使用过程中相对谨慎, 对于既往无反复泌尿系感染的患者一旦发现其泌尿系感染可能是因达格列净的使用引起, 即建议患者停止用药。未来需要更大样本或更

为严密的治疗策略以指导有泌尿系感染的患者使用该药。值得注意的是, 由于达格列净改善了 DKD 患者的血糖, 泌尿系感染的风险可能与系统血糖水平无关, 而与尿糖增加有关。

本研究依据真实世界的观察性数据, 评估了达格列净在中国 DKD 患者中的治疗有效性和安全性, 验证了既往随机对照试验^[19]的结果。本研究结果提示达格列净在 12 个月的随访时间内是相对安全的, 且可以改善患者的血糖、体重、血压, 有降低蛋白尿的趋势, 是 DKD 治疗的一个良好选择。

[参 考 文 献]

- [1] LI Y Z, TENG D, SHI X G, QIN G J, SHAN Z Y. Prevalence of diabetes recorded in mainland China using 2018 diagnostic criteria from the American Diabetes Association: national cross sectional study[J/OL]. *BMJ*, 2020, 369: m997. DOI: 10.1136/bmj.m997.
- [2] ZHANG L X, LONG J Y, JIANG W S, SHI Y, HE X X, ZHOU Z Y, et al. Trends in chronic kidney disease in China[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375: 905-906.
- [3] SELBY N M, TAAL M W. An updated overview of diabetic nephropathy: diagnosis, prognosis, treatment goals and latest guidelines[J]. *Diabetes Obes Metab*,

- 2020, 22(Suppl 1): 3-15.
- [4] STEPHENS J W, BROWN K E, MIN T. Chronic kidney disease in type 2 diabetes: implications for managing glycaemic control, cardiovascular and renal risk[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2020, 22(Suppl 1): 32-45.
- [5] WILCOX T, DE BLOCK C, SCHWARTZBARD A Z, NEWMAN J D. Diabetic agents, from metformin to SGLT2 inhibitors and GLP1 receptor agonists: JACC focus seminar[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 75: 1956-1974.
- [6] MAHAFFEY K W, JARDINE M J, BOMPOINT S, CANNON C P, NEAL B, HEERSPINK H J L, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease in primary and secondary cardiovascular prevention groups[J]. *Circulation*, 2019, 140: 739-750.
- [7] MONAMI M, DICEMBRINI I, MANNUCCI E. Effects of SGLT-2 inhibitors on mortality and cardiovascular events: a comprehensive meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Acta Diabetol*, 2017, 54: 19-36.
- [8] OTT C, JUMAR A, STRIEPE K, FRIEDRICH S, KARG M V, BRAMLAGE P, et al. A randomised study of the impact of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin on microvascular and macrovascular circulation[J/OL]. *Cardiovasc Diabetol*, 2017, 16: 26. DOI: 10.1186/s12933-017-0510-1.
- [9] PETRYKIV S, SJÖSTRÖM C D, GREASLEY P J, XU J, PERSSON F, HEERSPINK H J L. Differential effects of dapagliflozin on cardiovascular risk factors at varying degrees of renal function[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2017, 12: 751-759.
- [10] GAN S, DAWED A Y, DONNELLY L A, NAIR A T N, PALMER C N A, MOHAN V, et al. Response to comment on Gan et al. efficacy of modern diabetes treatments DPP-4i, SGLT-2i, and GLP-1RA in white and Asian patients with diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes care* 2020;43: 1948-1957 [J/OL]. *Diabetes Care*, 2020, 43: e202-e203. DOI: 10.2337/dci20-0049.
- [11] American Diabetes Association. 8. Pharmacologic approaches to glycaemic treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2018[J]. *Diabetes Care*, 2018, 41(Suppl 1): S73-S85.
- [12] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2017年版)[J]. *中国实用内科杂志*, 2018, 38: 292-344.
- [13] KOSTEV K, PSCHERER S, RIST R, BUSCH S, SCHEERER M F. Changes in glycaemic control and body weight after initiation of dapagliflozin or basal insulin supported oral therapy in type 2 diabetes: a primary care database study[J]. *J Diabetes Sci Technol*, 2017, 11: 590-596.
- [14] NAKAGAWA Y, KUWAHARA K. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors are potential therapeutic agents for treatment of non-diabetic heart failure patients[J]. *J Cardiol*, 2020, 76: 123-131.
- [15] PATEL D K, STRONG J. The pleiotropic effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors: beyond the glycaemic benefit[J]. *Diabetes Ther*, 2019, 10: 1771-1792.
- [16] GORGOJO-MARTÍNEZ J J, SERRANO-MORENO C, SANZ-VELASCO A, FEO-ORTEGA G, ALMODÓVAR-RUIZ F. Real-world effectiveness and safety of dapagliflozin therapy added to a GLP1 receptor agonist in patients with type 2 diabetes[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2017, 27: 129-137.
- [17] GASPARI T, SPIZZO I, LIU H, HU Y, SIMPSON R W, WIDDOP R E, et al. Dapagliflozin attenuates human vascular endothelial cell activation and induces vasorelaxation: a potential mechanism for inhibition of atherogenesis[J]. *Diab Vasc Dis Res*, 2018, 15: 64-73.
- [18] KOSIBOROD M, GAUSE-NILSSON I, XU J, SONESSON C, JOHNSON E. Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes and concomitant heart failure[J]. *J Diabetes Complications*, 2017, 31: 1215-1221.
- [19] KINGUCHI S, WAKUI H, ITO Y, KONDO Y, AZUSHIMA K, OSADA U, et al. Improved home BP profile with dapagliflozin is associated with amelioration of albuminuria in Japanese patients with diabetic nephropathy: the Yokohama add-on inhibitory efficacy of dapagliflozin on albuminuria in Japanese patients with type 2 diabetes study (Y-AIDA study)[J/OL]. *Cardiovasc Diabetol*, 2019, 18: 110. DOI: 10.1186/s12933-019-0912-3.

[本文编辑] 商素芳