

## 临床研究

## · 综述 ·

## 钠-葡萄糖协同转运蛋白-2 抑制剂有效性和安全性再认识

包薇萍 刘超

【摘要】 钠-葡萄糖协同转运蛋白-2 (SGLT-2) 抑制剂是一类新的口服糖尿病治疗药物,其通过增加葡萄糖在尿液中的排泄发挥降糖作用。无论单药治疗还是与其他降糖药物联用,临床证据均已证实其降糖的有效性。此外,SGLT-2 抑制剂还被证实具有心血管获益、肾保护作用、减轻体重及降低血压等降糖外作用。但临床医生仍需重视 SGLT-2 抑制剂可带来的少见但危险的潜在不良反应,包括泌尿系生殖道感染、糖尿病酮症酸中毒、下肢截肢风险增加。

【关键词】 钠-葡萄糖协同转运蛋白-2 抑制剂;2 型糖尿病;药物治疗

**An update on the efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors** Bao Weiping, Liu Chao. Department of Endocrinology, Affiliated Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine; Jiangsu Province Academy of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210028, China

Corresponding author: Liu Chao, Email: liuchao@nfm.cn.com

【Abstract】 As a newly developed class of oral antidiabetic drugs, sodium glucose co-transporter 2 (SGLT-2) inhibitors have a unique mechanism of action leading to excretion of glucose in the urine and subsequent lowering of plasma glucose. Evidence from clinical trials has suggested promising efficacy when used as monotherapy or in combination with any other antihyperglycemic medications. Moreover, SGLT-2 had been demonstrated to have beneficial effects on the cardiovascular system, as well as to play a role in renal protection, and reduce body weight and blood pressure except lowering blood glucose. However, physicians should be aware of the rare but dangerous potential adverse effects when treated with SGLT-2 inhibitor, such as urinary tract infection and genital infections, diabetic ketoacidosis, increased risk of leg and foot amputations.

【Key words】 Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors; Type 2 diabetes mellitus; Drug therapy

钠-葡萄糖协同转运蛋白 (SGLT)-2 抑制剂通过非胰岛素依赖机制发挥作用,通过减少葡萄糖在肾脏的重吸收,增加葡萄糖从尿液排出而降低血糖。SGLT-2 抑制剂自 2015 年以来频频遭到 FDA “黑框”警告。本文将全面分析 SGLT-2 抑制剂的作用机制、降糖效果、降糖外效应及不良反应或潜在风险。

### 1 降糖作用机制

SGLT 在肾脏葡萄糖重吸收过程中具有重要作用。SGLT-2 主要在肾脏表达,而 SGLT-1 部分在肾脏表达,主要表达于肠道。约 90% 的葡萄糖通过近曲小管 S1 段 SGLT-2 的作用被重吸收,约 10% 的葡萄糖通过近曲小管 S3 段 SGLT-1 的作用被重吸收<sup>[1]</sup>。

2 型糖尿病患者糖异生和葡萄糖利用增加 30%,葡萄糖的重吸收也明显增加,因而血糖升高。葡萄糖重吸收的增加主要是由于肾糖阈值增加 (220 mg/dl) 以及高血糖和细胞因子分泌引起 SGLT-2 的过度表达导致<sup>[2]</sup>。SGLT-2 抑制剂通过抑制 SGLT-2 的功能直接降低病理性升高的肾糖阈,降低肾小管葡萄糖重吸收能力,从而增加尿糖分泌而降血糖。因此,其降糖作用主要是通过尿液葡萄糖过度排泄 (治疗性尿糖) 来达到的。SGLT-2 抑制剂的降糖机制并不依赖于改善胰岛素分泌或抵抗,即完全非胰岛素依赖性机制降糖。

Al-Jobori 等<sup>[3]</sup> 研究发现,2 型糖尿病患者具有显著升高的最大肾葡萄糖转运 (TmG) [(459 ± 53) mg/min 比 (337 ± 25) mg/min,  $P < 0.05$ ]。恩格列净治疗 48 h 使糖尿病和非糖尿病个体 TmG 分别降低 (44 ± 7)% 和 (53 ± 6)% ( $P < 0.001$ )。第 14 天时,恩格列净进一步降低两组的 TmG [分别降低

( $65 \pm 5$ )% 和 ( $75 \pm 3$ )% ]。恩格列净将 2 型糖尿病和非糖尿病者葡萄糖溢出到尿液中的血浆葡萄糖浓度阈值降低到  $<40$  mg/dl, 该值低于正常空腹血糖浓度。故认为, 恩格列净通过抑制 SGLT-2 降低 2 型糖尿病和非糖尿病个体的 TmG 和葡萄糖溢出到尿液中的阈值。

## 2 有效性

**2.1 单药治疗** ASSIGN-K 是由 Iemitsu 等<sup>[4]</sup>发起的一项多中心、前瞻性研究, 该研究纳入了 257 例 2 型糖尿病患者, 给予依格列净 50 ~ 100 mg/d 治疗 12 周, 患者平均 HbA1c 水平从 8.23% 降至 7.55% ( $-0.68\%$ ,  $P < 0.01$ ), 空腹血糖水平下降 23.9 mg/dl, 餐后血糖水平下降 44.2 mg/dl ( $P$  均  $< 0.01$ )。治疗前按照 HbA1c 基线水平分为  $<7\%$ 、 $<8\%$  和  $\geq 8\%$  3 组, 治疗 12 周后 3 组 HbA1c 水平分别下降 0.17%、0.33%、1.16% ( $P$  均  $< 0.05$ )。研究提示, 依格列净可有效降低 2 型糖尿病患者的 HbA1c 水平, 对于 HbA1c 越高、病程越短的患者, HbA1c 的降低幅度越大。

基于一项包含 6 个观察超过 23 周的安慰剂对照试验的荟萃分析结果显示, 坎格列净不管是单药治疗还是联合治疗, 均能有效降低 HbA1c, 此外, 该研究发现坎格列净治疗组更容易达到 HbA1c  $< 7\%$  的控制目标<sup>[5]</sup>。

**2.2 联合治疗** SGLT-2 抑制剂的降糖机制并不依赖于改善胰岛素分泌或抵抗, 与其他降糖药都可以合并使用。Rosenstock 等<sup>[6]</sup>开展的随机临床研究纳入 1 186 例 2 型糖尿病初发患者 (平均 HbA1c 8.8%), 26 周时, 坎格列净 100 mg/d + 二甲双胍组、坎格列净 300 mg/d + 二甲双胍组、二甲双胍 (2 000 mg/d) 组 HbA1c 较基线水平分别下降  $-1.77\%$ 、 $-1.78\%$ 、 $-1.30\%$  ( $P = 0.001$ ), 坎格列净 100 mg/d、300 mg/d 单药治疗与二甲双胍相比, 分别可使 HbA1c 下降  $-1.37\%$ 、 $-1.42\%$  和  $-1.30\%$  ( $P = 0.001$ )。提示坎格列净 100 mg 和 300 mg 单药治疗在降低 HbA1c 方面与二甲双胍作用相当。坎格列净联合二甲双胍降低 HbA1c 的作用显著优于二甲双胍组。

另一项为期 104 周的研究发现, 52 周时坎格列净 100 mg/d + 二甲双胍在降低 HbA1c 方面 ( $-0.01\%$ ) 具有非劣效性, 300 mg/d + 二甲双胍的有效性 ( $-0.12\%$ ) 优于格列美脲 + 二甲双胍; 坎格列净 + 二甲双胍在降低空腹血糖方面 (100 mg/d 及 300 mg/d 分别使空腹血糖降低 6 mg/dl 和 9 mg/dl) 略优于格列美脲 + 二甲双胍<sup>[7]</sup>。

Sosale 等<sup>[8]</sup>观察 80 例在使用胰岛素或最大剂量口服降糖药治疗后 HbA1c 仍大于 8% 的 2 型糖尿病患者, 在原方案基础上加服坎格列净 10 mg qd, 治

疗 3 个月后发现平均 HbA1c 水平降低 ( $2.1 \pm 1.0$ )% ( $P < 0.01$ ), 平均体重减轻 ( $2.4 \pm 1.0$ ) kg ( $P < 0.01$ ), 每日胰岛素总量减少 ( $9.5 \pm 6.0$ ) U, 每日胰岛素用量显著减少 (平均 19.87%,  $P < 0.01$ ); 12.8% 的患者胰岛素注射频率减少 1 次, 2.8% 的患者胰岛素注射频率减少 2 次。

Frías 等<sup>[9]</sup>观察了来自 6 个国家 109 个地区的 695 例口服二甲双胍 ( $\geq 1 500$  mg/d) 血糖控制未达标 (HbA1c 8% ~ 12%) 的 2 型糖尿病患者。随机分为达格列净 + 艾塞那肽组、达格列净组 (10 mg qd)、艾塞那肽组 (2 mg qw), 治疗 28 周后发现, HbA1c 较基线分别下降  $-2.0\%$ 、 $-1.4\%$ 、 $-1.6\%$ 。联合用药组在降低空腹血糖、餐后血糖、HbA1c、体重方面显著优于单药组。

## 3 降糖外获益

**3.1 心血管获益** 临床试验结果表明, SGLT-2 抑制剂不仅可有效控制血糖, 还可通过增加渗透性利尿、尿钠排泄和减轻体重带来多重心血管代谢获益<sup>[10]</sup>。

Januzzi 等<sup>[11]</sup>进行了一项坎格列净对老年 2 型糖尿病患者心血管标志物作用的研究。研究发现, 治疗后安慰剂组 B 型钠尿肽、高敏肌钙蛋白 I 水平显著升高, 而坎格列净组没有明显变化。在治疗第 26 周、52 周、104 周, 血浆 B 型钠尿肽在坎格列净组与安慰剂组的中位数差异变化百分比分别是  $-15\%$ 、 $-16.1\%$  和  $-26.8\%$ ; 高敏肌钙蛋白 I 分别是  $-8.3\%$ 、 $-11.9\%$  和  $-10.0\%$  ( $P$  均  $< 0.05$ )。故认为坎格列净可延缓老年 2 型糖尿病患者 B 型钠尿肽、高敏肌钙蛋白 I 的升高, 具有心血管保护作用。

Kosiborod 等<sup>[12]</sup>进行一项 CVD-REAL 研究, 发现接受 SGLT-2 抑制剂治疗的 2 型糖尿病患者发生心力衰竭和心血管死亡风险低于其他降糖药物治疗者。在随访过程中发现, 包括美国、挪威、丹麦、英国、瑞典的 215 622 例 2 型糖尿病患者, 死亡人数为 1 334 ( $IR = 0.87/100$  人每年), 其中 SGLT-2 组死亡率低于其他降糖药组 ( $HR = 0.49$ , 95%  $CI$ : 0.41 ~ 0.57,  $P < 0.001$ ); 心力衰竭或死亡人数 1 983 ( $IR = 1.38/100$  人每年), 其中 SGLT-2 组心力衰竭或死亡率低于其他降糖药物治疗组 ( $HR = 0.54$ , 95%  $CI$ : 0.48 ~ 0.60,  $P < 0.001$ ), 而不同国家之间差异没有统计学意义。Birkeland 等<sup>[13]</sup>比较了 SGLT-2 抑制剂与其他降糖药物治疗 2 型糖尿病患者时心血管意外的发生率和死亡率。结果发现, 与其他降糖药物相比, SGLT2 抑制剂可以降低心血管意外的风险 ( $HR = 0.53$ , 95%  $CI$ : 0.40 ~ 0.71)、主要不良心血管事件 ( $HR = 0.78$ , 95%  $CI$ : 0.69 ~ 0.87)、心力衰竭事件 ( $HR = 0.70$ , 95%  $CI$ : 0.61 ~ 0.81,  $P < 0.000 1$ )。而非致死性心肌梗死、非致死性卒中

和房颤发生率的差异则无统计学意义。故认为在心血管意外高风险的 2 型糖尿病患者中,与其他降糖药物相比,SGLT-2 抑制剂可降低心血管疾病的发病率和死亡率。

2016 年 12 月 2 日,FDA 正式批准了恩格列净新的适应证:在合并心血管疾病的 2 型糖尿病患者中可降低心血管死亡。恩格列净是首个被 FDA 认可,能降低心血管死亡的降糖药物,其主要依据是恩格列净 EMPA-REG 研究<sup>[14]</sup>。

**3.2 肾保护作用** 多项研究证明,SGLT-2 抑制剂可通过减少尿白蛋白排泄率、增加血管紧张素水平发挥肾脏保护作用。EMPA-REG OUTCOME 研究发现,与安慰剂相比,恩格列净使开始肾脏替代疗法(如透析)的患者比例下降 55%,使血清肌酐加倍的患者比例下降 44% ( $P$  均  $< 0.05$ )<sup>[15]</sup>。

Cherney 等<sup>[16]</sup> 进行一项随机、双盲、安慰剂-对照试验,研究恩格列净对 2 型糖尿病合并心血管疾病患者尿白蛋白/肌酐比值(UACR)的效果。治疗 12 周后,与安慰剂组相比,恩格列净组正常白蛋白尿患者、微量白蛋白尿患者、大量白蛋白尿患者 UACR 均较基线降低( $P$  均  $< 0.05$ )。治疗 164 周发现,与安慰剂组相比,恩格列净组 UACR 的降低幅度仍持续保持。因此,恩格列净对尿白蛋白排泄率具有短期和长期获益。Vallianou 等<sup>[17]</sup> 认为 SGLT-2 抑制剂可增加血管紧张素水平,发挥扩张血管和抗炎作用,恢复肾小球内压力,从而发挥肾保护作用。

**3.3 改善糖尿病并发症** Steven 等<sup>[18]</sup> 研究了恩格列净对葡萄糖毒性、 $\beta$  细胞功能、炎症反应、氧化应激和内皮功能障碍的作用机制。该实验以雄性 Zucker 糖尿病肥胖(ZDF)大鼠作为动物模型(35 例 ZDF-Lepr fa/fa,16 例 ZDF-Lepr +/+),将恩格列净[10 mg/(kg·d)和 30 mg/(kg·d)]加入实验组大鼠饮水中,共 6 周。结果表明,恩格列净可降低葡萄糖毒性,阻止内皮功能障碍的发展,减少氧化应激,并使 ZDF 大鼠表现出抗炎作用。SGLT2 抑制剂治疗能够通过晚期糖基化终末产物/晚期糖基化终末产物受体信号通路,降低炎症反应和葡萄糖毒性。

**3.4 减重作用** SGLT-2 抑制剂在单药和联合治疗中的减重效果已在相关研究中得到验证。ASSIGN-K 研究发现,给予依格列净单药治疗 12 周,患者平均体重、体重指数和腰围指数均显著下降( $P$  均  $< 0.01$ )<sup>[3]</sup>。

另一项坎格列净 3 期临床试验结果表明,治疗 26 周,坎格列净 100 mg 组、300 mg 组体重减轻幅度优于二甲双胍组( $P$  均  $< 0.05$ )。而坎格列净 100 mg/d + 二甲双胍组、坎格列净 300 mg/d + 二甲双胍组体重下降幅度明显优于二甲双胍组

( $P = 0.001$ )。提示 SGLT-2 抑制剂与二甲双胍联用,患者体重下降幅度较单药治疗更明显<sup>[5]</sup>。

**3.5 降血压作用** Baker 等<sup>[19]</sup> 的一项荟萃分析结果显示,采用 SGLT-2 抑制剂治疗后收缩压显著降低。同时血清甘油三酯和总胆固醇水平及体重也降低。其降压机制可能包括:药物相关血液动力学改变(如利尿及排钠效应导致的血容量降低)、体重减轻及腹内脂肪的减少、肾单元重塑、动脉硬化的减少<sup>[19-20]</sup>。

#### 4 不良反应及潜在风险

**4.1 泌尿系生殖道感染** SGLT-2 抑制剂可促进葡萄糖从尿液排出,从而增加了泌尿生殖道发生细菌和霉菌感染的风险。一项系统回顾和荟萃分析旨在评估 SGLT-2 抑制剂对 2 型糖尿病患者尿路感染和生殖系感染的影响。该荟萃分析共纳入了 77 项随机、对照试验,共 50 820 名参与者。结果显示,与对照组相比,SGLT-2 抑制剂在尿路感染方面差异无统计学意义( $HR = 1.05$ ,95%  $CI$ :0.98 ~ 1.12;中等质量的证据),但 SGLT-2 抑制剂可增加生殖系感染的风险( $HR = 3.30$ ,95%  $CI$ :2.74 ~ 3.99;中等质量的证据)。根据随访时间的长短、对照剂类型(SGLT-2 抑制剂与安慰剂、SGLT-2 抑制剂与积极治疗)和个别 SGLT-2 抑制剂(不同的 SGLT-2 抑制剂与对照)进行的亚组分析显示,生殖系感染差异具有统计学意义<sup>[21]</sup>。

**4.2 酮症酸中毒** 2015 年 FDA 发出警告 SGLT-2 抑制剂可能增加糖尿病酮酸症风险<sup>[22]</sup>。Fralick 等<sup>[23]</sup> 进行一项关于 SGLT-2 抑制剂对糖尿病酮酸症患病风险影响的研究。该研究共纳入了 50 220 例接受 SGLT-2 抑制剂治疗的患者和 90 132 例接受二肽基肽酶(DPP)-4 抑制剂治疗的患者。DPP-4 抑制剂已经被用于治疗糖尿病且被证明与糖尿病酮酸症没有相关性。治疗 180 d 后,接受 SGLT-2 抑制剂治疗的患者发生酮症酸中毒的风险是 DPP-4 抑制剂的 2 倍[4.9 人/(1 000 人·年)比 2.3 人/(1 000 人·年), $HR = 2.1$ ,95%  $CI$ :1.5 ~ 2.9]。因此认为,SGLT2 抑制剂可增加糖尿病酮酸症的风险。

SGLT-2 抑制剂导致的酮症,血糖通常不超过 13.9 mmol/L,被称之为“血糖不高的糖尿病酮症酸中毒”,所以容易漏诊。为防止漏诊糖尿病酮症酸中毒,建议服用 SGLT-2 抑制剂的患者如果出现腹痛、恶心、呕吐、乏力、呼吸困难等症状时,需考虑是否出现糖尿病酮症酸中毒并完善相关检查。

**4.3 骨折风险** Tang 等<sup>[24]</sup> 进行一项系统回顾和荟萃分析,旨在评估接受 SGLT-2 抑制剂治疗的 2 型糖尿病患者发生骨折的风险。该研究分析了 38 个随机对照研究(10 项坎格列净研究、15 项达格列净研究、13 项恩格列净研究)的 30 384 例患者,随访观察

24~160 周。研究发现, SGLT-2 抑制剂治疗组的骨折发生率为 1.59%, 对照组为 1.56%。在这 3 种 SGLT2 抑制剂中, 骨折的发生率是相似的。与安慰剂组相比, 坎格列净组 ( $OR=1.15$ , 95%  $CI$ : 0.71~1.88)、达格列净组 ( $OR=0.68$ , 95%  $CI$ : 0.37~1.25) 和恩格列净组 ( $OR=0.93$ , 95%  $CI$ : 0.74~1.18) 与骨折风险的增加没有显著相关性。故该研究者认为基于现有的随机对照研究数据进行的荟萃分析并不支持 SGLT-2 抑制剂增加骨折风险。

因此, 尽管骨折风险仍有待明确, 但 SGLT-2 抑制剂在骨折高风险人群中仍应谨慎使用, 如绝经后妇女或骨质疏松患者。与吡格列酮的合用也应谨慎, 尤其在高风险人群中。

**4.4 截肢风险** 2017 年 5 月 16 日, FDA 发布信息, 经对两项大型临床试验的最终数据进行评估后发现, 2 型糖尿病治疗药物坎格列净会导致腿部和足部截肢风险升高。因此, FDA 要求在坎格列净的药品说明书上增加新的警示信息, 包括黑框警告, 以警示腿部和足部截肢风险<sup>[25]</sup>。坎格列净心血管评估研究 (CANVAS) 和坎格列净对 2 型糖尿病成人受试者肾脏终点影响的研究 (CANVAS-R) 结果表明, 坎格列净组腿部和足部截肢的发生率约为安慰剂组的 2 倍。脚趾和足中部截肢最常见, 累及小腿、膝下和膝上的截肢也有发生。有些患者甚至发生多处截肢, 其中部分患者累及双侧肢体。

FDA 建议, 使用坎格列净的患者如果腿部或足部出现新的疼痛或压痛, 或出现疮、溃疡或感染, 应立即告知医务人员。未经医师许可不要停用抗糖尿病药物。在开始坎格列净治疗前, 医务人员应考虑到容易使患者出现截肢的因素, 包括既往截肢史、外周血管疾病、神经病变和糖尿病足溃疡病史。对接受坎格列净治疗的患者, 应监测上述症状, 如果出现并发症, 应停用坎格列净。

**4.5 急性肾损伤 (AKI)** FDA 对于坎格列净和达格列净增加 AKI 的风险已发出警报。Nadkarni 等<sup>[26]</sup>通过两项队列研究来评估 SGLT-2 抑制剂发生的 AKI 风险。在西奈山队列研究中, 研究人员纳入了 377 例 SGLT-2 抑制剂服用者和 377 例非 SGLT-2 抑制剂服用者, 随访 14 个月后, 分别有 3.8% 和 9.7% 的患者发生 AKI 事件。在 SGLT-2 抑制剂服用者中, 未经调整的 AKI 风险下降 60% ( $HR=0.4$ , 95%  $CI$ : 0.2~0.7,  $P=0.01$ ), 调整后, 风险没有变化 ( $HR=0.4$ , 95%  $CI$ : 0.2~0.7,  $P=0.004$ )。另一项 Geisinger 队列研究中纳入了 1 207 例 SGLT-2 抑制剂服用者和 1 207 例非使用者, 其中分别有 2.2% 和 4.6% 的患者发生了 AKI 事件。在 SGLT-2 抑制剂服用者中, 调整后 AKI 的风险较低 ( $HR=0.5$ , 95%  $CI$ : 0.3~0.8,

$P<0.01$ ), 在调整协变量后, 也有所降低 ( $HR=0.6$ , 95%  $CI$ : 0.4~1.1,  $P=0.09$ )。该研究并未表明 AKI 风险增加与 2 型糖尿病患者服用 SGLT-2 抑制剂有关。尽管 AKI 风险仍有待明确, 但 SGLT-2 抑制剂在 AKI 高风险人群中仍应谨慎使用。

**4.6 膀胱癌风险** Ptaszynska 等<sup>[27]</sup>分析了 21 项达格列净研究, 共计纳入超过 9 000 例患者。结果显示, 与对照组相比, 达格列净组恶性肿瘤发生率未升高, 但膀胱癌发生率出现升高趋势 (9/5 936 比 1/3 403), 发病率  $IRR=5.168$  (95%  $CI$ : 0.677~233.55)。需要指出的是, 达格列净组 9 例膀胱癌中的 8 例在基线或起始治疗 6 个月内即出现镜下血尿, 因此与膀胱癌的关联并不能确定。对接受达格列净治疗的患者应进行膀胱癌风险分析, 并避免在高风险患者中应用。

综上所述, SGLT-2 抑制剂无论单药或是联合治疗, 疗效确切且耐受性良好, 无严重不良事件, 是一类安全有效的新型降糖药, 具有独特的降糖外效应, 包括减重、降压、心血管获益、肾脏保护。其降糖机制不依赖于改善胰岛素分泌或抵抗。明确的不良反应是泌尿生殖系统感染。FDA 曾发出骨折及下肢截肢风险、酮症酸中毒、AKI 风险方面的安全性警告。它们在应用某种 SGLT-2 抑制剂时被报道, 有无因果关系或仅为某个药物独有尚不清楚。FDA 警告的本意是提醒合理用药, 注意规避风险, 既不能忽视也该客观看待。

## 参 考 文 献

- [1] Mather A, Pollock C. Glucose handling by the kidney [J]. *Kidney Int Suppl*, 2011, (120): S1-S6. DOI: 10.1038/ki.2010.509.
- [2] Girard J. Role of the kidneys in glucose homeostasis. Implication of sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) in diabetes mellitus treatment [J]. *Nephrol Ther*, 2017, 13 (Suppl 1): S35-S41. DOI: 10.1016/j.nephro.2017.01.006.
- [3] Al-Jobori H, Daniele G, Cersosimo E, et al. Empagliflozin and kinetics of renal glucose transport in healthy individuals and individuals with type 2 diabetes [J]. *Diabetes*, 2017, 66 (7): 1999-2006. DOI: 10.2337/db17-0100.
- [4] Iemitsu K, Iizuka T, Takihata M, et al. Factors influencing changes in hemoglobin A1c and body weight during treatment of type 2 diabetes with ipragliflozin: interim analysis of the ASSIGN-K study [J]. *J Clin Med Res*, 2016, 8 (5): 373-378. DOI: 10.14740/jocmr2492w.
- [5] Xiong W, Xiao MY, Zhang M, et al. Efficacy and safety of canagliflozin in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95 (48): e5473.
- [6] Rosenstock J, Chuck L, González-Ortiz M, et al. Initial combination therapy with canagliflozin plus metformin versus each compo-

- nent as monotherapy for drug-naïve type 2 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2016, 39(3):353-362. DOI:10.2337/dc15-1736.
- [7] Cefalu WT, Leiter LA, Yoon KH, et al. Efficacy and safety of canagliflozin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (CANTATA-SU): 52 week results from a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial[J]. *Lancet*, 2013, 382(9896):941-950. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60683-2.
- [8] Sosale B, Sosale A, Bhattacharyya A. Clinical effectiveness and impact on insulin therapy cost after addition of dapagliflozin to patients with uncontrolled type 2 diabetes[J]. *Diabetes Ther*, 2016, 7(4):765-776. DOI:10.1007/s13300-016-0204-9.
- [9] Frías JP, Guja C, Hardy E, et al. Exenatide once weekly plus dapagliflozin once daily versus exenatide or dapagliflozin alone in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy (DURATION-8): a 28 week, multicentre, double-blind, phase 3, randomised controlled trial[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2016, 4(12):1004-1016. DOI: 10.1016/S2213-8587(16)30267-4.
- [10] Budoff MJ, Wilding JPH. Effects of canagliflozin on cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Int J Clin Pract*, 2017, 71(5). DOI:10.1111/ijcp.12948.
- [11] Januzzi JL Jr, Butler J, Jarolim P, et al. Effects of canagliflozin on cardiovascular biomarkers in older adults with type 2 diabetes[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70(6):704-712. DOI:10.1016/j.jacc.2017.06.016.
- [12] Kosiborod M, Cavender MA, Fu AZ, et al. Lower risk of heart failure and death in patients initiated on sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs: The CVD-REAL Study (Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors)[J]. *Circulation*, 2017, 136(3):249-259. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029190.
- [13] Birkeland KI, Jørgensen ME, Carstensen B, et al. Cardiovascular mortality and morbidity in patients with type 2 diabetes following initiation of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs (CVD-REAL Nordic): a multinational observational analysis[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2017, 5(9):709-717. DOI:10.1016/S2213-8587(17)30258-9.
- [14] Abdul-Ghani M, Del Prato S, Chilton R, et al. SGLT2 inhibitors and cardiovascular risk: lessons learned from the EMPA-REG OUTCOME study[J]. *Diabetes Care*, 2016, 39(5):717-725. DOI:10.2337/dc16-0041.
- [15] Wanner Ch, Inzucchi SE, Zinman B. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(18):1801-1802. DOI:10.1056/NEJMc1611290.
- [16] Cherney DZI, Zinman B, Inzucchi SE, et al. Effects of empagliflozin on the urinary albumin-to-creatinine ratio in patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease: an exploratory analysis from the EMPA-REG OUTCOME randomised, placebo-controlled trial[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2017, 5(8):610-621. DOI:10.1016/S2213-8587(17)30182-1.
- [17] Vallianou NG, Trigkidis K, Kazazis C. Sodium glucose co-transporter 2 inhibitors and their nephroprotective potential[J]. *Clin Nephrol*, 2017, 87(2017)(4):212-216. DOI:10.5414/CN109013.
- [18] Steven S, Oelze M, Hanf A, et al. The SGLT2 inhibitor empagliflozin improves the primary diabetic complications in ZDF rats[J]. *Redox Biol*, 2017, 13:370-385. DOI: 10.1016/j.redox.2017.06.009.
- [19] Baker WL, Buckley LF, Kelly MS, et al. Effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on 24-hour ambulatory blood pressure: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(5). pii: e005686. DOI:10.1161/JAHA.117.005686.
- [20] Liu XY, Zhang N, Chen R, et al. Efficacy and safety of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials for 1 to 2 years[J]. *J Diabetes Complications*, 2015, 29(8):1295-1303. DOI:10.1016/j.jdiacomp.2015.07.011.
- [21] Liu J, Li L, Li S, et al. Effects of SGLT2 inhibitors on UTIs and genital infections in type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):2824. DOI:10.1038/s41598-017-02733-w.
- [22] FDA Drug Safety Communication. FDA warns that SGLT2 inhibitors for diabetes may result in a serious condition of too much acid in the blood. Available from: URI: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm475463.htm>
- [23] Fralick M, Schneeweiss S, Paterno E. Risk of diabetic ketoacidosis after initiation of an SGLT2 inhibitor[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(23):2300-2302. DOI:10.1056/NEJMc1701990.
- [24] Tang HL, Li DD, Zhang JJ, et al. Lack of evidence for a harmful effect of sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors on fracture risk among type 2 diabetes patients: a network and cumulative meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2016, 18(12):1199-1206. DOI:10.1111/dom.12742.
- [25] FDA Drug Safety Communication. FDA confirms increased risk of leg and foot amputations with the diabetes medicine canagliflozin (Invokana, Invokamet, Invokamet XR). Available from: URI: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm557507.htm>
- [26] Nadkarni GN, Ferrandino R, Chang A, et al. Acute kidney injury in patients on SGLT2 inhibitors: a propensity-matched analysis[J]. *Diabetes Care*, 2017, 40(11):1479-1485. DOI:10.2337/dc17-1011.
- [27] Ptaszynska A, Cohen SM, Messing EM, et al. Assessing bladder cancer risk in type 2 diabetes clinical trials: the dapagliflozin drug development program as a 'case study'[J]. *Diabetes Ther*, 2015, 6(3):357-375. DOI:10.1007/s13300-015-0128-9.

(收稿日期:2017-08-29)