

达格列净对 2 型糖尿病患者糖代谢、脂代谢状态及肾损伤标志物水平的影响

周星璐, 陆建灿, 孟 盈, 朱鸿玲

(上海市浦东新区公利医院 内分泌科, 上海, 200135)

摘要: **目的** 分析应用达格列净对 2 型糖尿病(T2DM)患者糖代谢、脂代谢状态及尿 β_2 微球蛋白(β_2 -MG)、N-乙酰- β -D-氨基葡萄糖苷酶(NAG)等肾损伤标志物水平的影响。**方法** 回顾性分析应用达格列净治疗及未应用达格列净治疗的 T2DM 患者的临床资料,分别纳入观察组及对照组,每组 54 例。记录 2 组治疗前后糖代谢、脂代谢、血压、体质量、肾功能及肾损伤指标及治疗期间的不良反应。**结果** 治疗 24 周后,2 组外周血空腹血糖(FBG)、糖化血红蛋白(HbA1c)水平及体质量、体质量指数(BMI)均较治疗前降低,且观察组低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,2 组脂代谢指标均较治疗前好转,但 2 组间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗 24 周后,观察组收缩压(SBP)及尿 α_1 -微球蛋白(α_1 -MG)、 β_2 -MG、尿 NAG 水平均较治疗前降低,且观察组低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。2 组治疗期间不良反应总发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 达格列净对 T2DM 患者的降糖、降压效果较好,不良反应少,且能降低部分肾损伤标志物,可能具有肾脏保护作用。

关键词: 达格列净; 2 型糖尿病; 糖代谢; 脂代谢; 血压; 肾损伤

中图分类号: R 587.1; R 781.6 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2021)05-074-05 DOI: 10.7619/jcmp.20201394

Effects of dapagliflozin on glucolipid metabolism and levels of renal injury markers in patients with type 2 diabetes mellitus

ZHOU Xinglu, LU Jiancan, MENG Ying, ZHU Hongling

(Department of Endocrinology, Shanghai Pudong New Area Gongli Hospital, Shanghai, 200135)

Abstract: Objective To analyze the influence of dapagliflozin on glucolipid metabolism status and levels of renal injury markers such as urine β_2 microglobulin (β_2 -MG) and N-acetyl- β -D-glucosaminidase (NAG) in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** The data of 54 patients with T2DM who were treated with dapagliflozin (observation group) and not treated with dapagliflozin (control group) in our hospital was retrospectively analyzed. The glucolipid metabolism, blood pressure, body weight, renal function and renal injury indicators before and after treatment and adverse reactions during treatment were recorded in the two groups. **Results** After 24 weeks of treatment, the levels of peripheral blood fasting blood glucose (FBG), glycosylated hemoglobin (HbA1c), body weight and body mass index (BMI) in the two groups were decreased compared with those before treatment, and the above indexes of observation group were significantly lower than those of control group ($P < 0.05$). The lipid metabolism indexes in the two groups were improved compared with those before treatment, but there was no statistically significant differences between two groups ($P > 0.05$). After 24 weeks of treatment, the systolic blood pressure (SBP) and levels of urine α_1 -microglobulin (α_1 -MG), urine β_2 -MG and urine NAG in the observation group were significantly decreased compared with those before treatment, and were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). There was no statistically significant difference in the total incidence rate of adverse reactions between the two groups during treatment ($P > 0.05$). **Conclusion** Dapagliflozin has better effects in lowering blood glucose and blood pressure in patients with T2DM, and fewer adverse

收稿日期: 2020-11-09

基金项目: 上海市浦东新区卫生系统重点学科建设资助项目(PWZxk2017-07);

上海市浦东新区公利医院青年基金资助计划项目(2017YQNJJ-04)

通信作者: 朱鸿玲, E-mail: zh100233@glhospital.com

reactions. It can reduce the partial renal injury markers and may have a renal protective effect.

Key words: dapagliflozin; type 2 diabetes mellitus; glucose metabolism; lipid metabolism; blood pressure; renal injury

中华医学会糖尿病学分会^[1]指出,中国成人糖尿病患病率已从1980年的0.67%攀升至2013年的10.4%,然而仅有一半的2型糖尿病患者血糖达标。T2DM不仅会引起糖代谢障碍,且此类患者还常伴有多种代谢性疾病,心血管事件发生风险也较高,因此T2DM的治疗理念已从单纯强化降糖发展到降糖同时兼顾控压,改善血脂和心、肾结局^[2-3]。达格列净是一种新型口服降糖药,为钠-葡萄糖协同转运蛋白2(SGLT-2)抑制剂,可抑制肾脏对葡萄糖的重吸收,促进葡萄糖排泄,具有良好的降糖效果^[4]。研究^[5]证实,达格列净通过控糖,改善肾脏血流,减轻肾小球和肾小管内压力以减轻肾小管炎症和纤维化反应,并提供多重肾脏保护作用。本研究选取108例T2DM患者为研究对象,评估达格列净对T2DM的综合应用效果、肾脏保护作用及安全性,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

将2018年9月—2019年12月国家标准化代谢性疾病管理中心数据库中应用达格列净24周以上54例2型糖尿病患者作为观察组,同时经倾向性匹配评分法匹配除达格列净等SGLT-2抑制剂外的其他降糖药物54例患者作为对照组,2组连续用药24周为1个疗程。本研究经本院医学伦理委员会审批,患者均签署知情同意书。纳入标准:符合《中国2型糖尿病防治指南(2017年版)》^[6]中T2DM诊断标准者;年龄18~75岁者;受试者充分了解试验内容,且自愿入组。排除标准:合并酮症酸中毒、高渗性昏迷、乳酸中毒、低血糖昏迷等糖尿病急性并发症者;伴急慢性感染,发热,肝、肾功能不全者;伴恶性肿瘤、自身免疫性疾病者;妊娠或哺乳期女性;相关药物过敏者。观察组男36例,女18例;年龄30~72岁,平均(57.41±10.95)岁;病程0~36年,平均(11.61±8.31)年;血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)或血管紧张素Ⅱ受体阻滞剂(ARB)治疗26例;伴高脂血症37例;采用依帕司他辅助治疗8例,羟苯磺酸钙治疗5例,依帕司他联合羟苯

磺酸钙3例,胰激肽原酶2例,贝前列素钠联合羟苯磺酸钙1例,无辅助用药35例。对照组男36例,女18例;年龄35~75岁,平均(60.05±8.49)岁;病程0~28年,平均(11.24±7.70)年;ACEI或ARB治疗25例;伴高脂血症29例;采用依帕司他辅助治疗13例,羟苯磺酸钙治疗1例,无辅助用药40例。2组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 方法

2组均采用糖尿病饮食、运动锻炼、健康生活方式、血糖监测、糖尿病健康宣教等基础干预,对照组接受除达格列净等SGLT-2抑制剂外的其他降糖药物,观察组采用达格列净(批准文号H20170119,规格10mg,阿斯利康制药有限公司)口服治疗,10mg/次,1次/d。2组均治疗24周为1个疗程。

1.3 观察指标

①糖代谢指标:使用全自动生化分析仪(日本日立公司,型号008)检测空腹血糖(FBG),并采用电化学发光法(德国罗氏公司)检测糖化血红蛋白(HbA1c)。②脂代谢指标:使用全自动生化分析仪(日本日立公司,型号008)检测总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平。③治疗前后血压、体质量、体质量指数(BMI):患者休息5min后,采用适合患者手臂尺寸的全自动袖带血压计(欧姆龙自动化有限公司)测量收缩压(SBP)、舒张压(DBP)。④肾功能指标:采用肌氨酸氧化酶法检测血肌酐(Scr)。采用Cockcroft-Gault公式计算肾小球滤过率(eGFR)并行体表面积校正。 $eGFR = [(140 - \text{年龄}) \times \text{体质量} \times \text{体表面积}] / [1.73m^2 \times 72 \times \text{Scr} / 88.4]$,女性将上述结果 $\times 0.85$ 。采用免疫比浊法检测血清胱抑素C(CysC),采用酶法(日本日立公司)检测血清尿酸(UA)。⑤肾损伤指标:采用免疫散射比浊法(MACECA MACO240、西门子BN II)检测尿 α_1 -微球蛋白(α_1 -MG)、尿 β_2 微球蛋白(β_2 -MG)、尿N-乙酰- β -D-氨基葡萄糖苷酶(NAG);采用放射免疫法检测尿免疫球蛋白(IgG),采用免疫散射比浊法(MACECA MACO240、西门子BN II)检测

尿微量白蛋白 (mALB); 采用免疫散色比浊法 (MACECA MACO240、西门子 BNII) 检测尿转铁蛋白 (TRF); 使用全自动生化分析仪 (日本日立公司, 型号 008) 检测尿白蛋白、肌酐 (Scr), 计算尿白蛋白/肌酐比值 (ACR)。⑥ 观察治疗期间不良反应。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 21.0 软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用独立样本 *t* 检验, 组内比较采用配对样本 *t* 检验;

计数资料以率表示, 组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率法; 检验水准 $\alpha = 0.05, P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组治疗前后糖代谢比较

治疗 24 周后, 2 组外周血 FBG、HbA1c 水平均较治疗前降低, 且观察组低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

表 1 2 组治疗前后糖代谢比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	FPG/(mmol/L)		HbA1c/%	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	54	9.44 ± 2.15	7.32 ± 1.56**	9.44 ± 1.83	7.22 ± 1.61**
对照组	54	8.94 ± 1.95	8.25 ± 1.72*	9.38 ± 1.88	8.04 ± 1.70*

FBG: 空腹血糖; HbA1c: 糖化血红蛋白。与治疗前比较, * $P < 0.05$; 与对照组比较, # $P < 0.05$ 。

2.2 2 组治疗前后脂代谢比较

治疗 24 周后, 2 组外周血 TC、TG、LDL-C 水平均较治疗前降低, HDL-C 水平则较治疗前升

高, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 但 2 组比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 2。

表 2 2 组治疗前后脂代谢比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	mmol/L							
		TC		TG		LDL-C		HDL-C	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	54	5.00 ± 0.95	4.68 ± 0.82*	3.14 ± 0.72	2.09 ± 0.51*	2.88 ± 0.58	2.52 ± 0.51*	1.05 ± 0.20	1.13 ± 0.23*
对照组	54	4.82 ± 0.98	4.51 ± 0.78*	2.98 ± 0.69	2.01 ± 0.54*	2.81 ± 0.51	2.45 ± 0.48*	1.07 ± 0.21	1.14 ± 0.22*

TC: 总胆固醇; TG: 三酰甘油; LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇; HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇。与治疗前比较, * $P < 0.05$ 。

2.3 2 组治疗前后血压及体质量、BMI 比较

对照组治疗前后 SBP、DBP 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗 24 周后, 观察组 SBP、DBP 均较治疗前降低, 且观察组 SBP 低于对照

组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 2 组治疗后体质量、BMI 均较治疗前降低, 且观察组低于对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 见 3。

表 3 2 组治疗前后血压及体质量、BMI 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	SBP/mmHg		DBP/mmHg		体质量/kg		BMI/(kg/m ²)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	54	136.80 ± 16.14	128.56 ± 15.11**	76.74 ± 10.29	72.11 ± 10.50*	75.14 ± 10.25	68.24 ± 8.16**	27.35 ± 3.22	24.56 ± 2.70**
对照组	54	137.13 ± 16.43	136.54 ± 13.43	75.33 ± 10.31	75.09 ± 9.88	74.09 ± 9.21	71.61 ± 8.33*	26.99 ± 3.09	25.71 ± 2.89*

SBP: 收缩压; DBP: 舒张压; BMI: 体质量指数。与治疗前比较, * $P < 0.05$; 与对照组比较, # $P < 0.05$ 。

2.4 2 组治疗前后肾功能比较

2 组治疗前后组间及组内 Scr、eGFR、CysC 比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); 2 组 UA 水

平均较治疗前降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 但 2 组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 4。

表 4 2 组治疗前后肾功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	Scr/($\mu\text{mol/L}$)		eGFR/[$\text{mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$]		CysC/(mg/L)		UA/($\mu\text{mol/L}$)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	54	61.32 ± 12.56	59.69 ± 10.28	136.28 ± 24.39	135.08 ± 18.79	0.89 ± 0.18	0.86 ± 0.17	337.25 ± 88.04	303.07 ± 82.36*
对照组	54	62.19 ± 12.15	60.09 ± 10.04	129.96 ± 25.15	128.35 ± 20.25	0.85 ± 0.16	0.84 ± 0.15	332.45 ± 78.93	297.56 ± 75.44*

Scr: 血肌酐; eGFR: 肾小球滤过率; CysC: 血清胱抑素; UA: 血清尿酸。与治疗前比较, * $P < 0.05$ 。

2.5 2组治疗前后肾损伤指标比较

对照组治疗前后尿 α_1 -MG、尿 β_2 -MG、尿 NAG、尿 IgG、尿 mALB、尿 TRF、尿 ACR 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗24周后,观察组尿 α_1 -MG、尿 β_2 -MG、尿 NAG 水平均较治疗前降低,且低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),而尿 IgG、尿 mALB、尿 TRF、尿 ACR 水平与治疗前比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表5。

表5 2组治疗前后肾损伤指标比较($\bar{x} \pm s$)

指标	时点	组别	
		观察组(n=54)	对照组(n=54)
尿 α_1 -MG(mg/L)	治疗前	17.15 ± 3.69	16.73 ± 3.25
	治疗24周后	14.55 ± 2.81*#	16.28 ± 3.08
尿 β_2 -MG(ng/L)	治疗前	197.54 ± 20.35	192.75 ± 18.76
	治疗24周后	117.59 ± 22.88*#	198.04 ± 21.36
尿 NAG/(U/L)	治疗前	2.11 ± 0.51	2.04 ± 0.48
	治疗24周后	1.69 ± 0.45*#	1.98 ± 0.42
尿 IgG/(mg/L)	治疗前	28.05 ± 5.93	26.56 ± 4.56
	治疗24周后	27.95 ± 5.63	26.41 ± 5.25
尿 mALB/(mg/d)	治疗前	356.96 ± 35.48	347.28 ± 32.14
	治疗24周后	350.66 ± 32.27	342.84 ± 30.44
尿 TRF/(mg/L)	治疗前	9.86 ± 1.85	9.38 ± 1.76
	治疗24周后	9.55 ± 1.81	9.05 ± 1.72
尿 ACR/(mg/g)	治疗前	59.26 ± 12.44	58.92 ± 11.48
	治疗24周后	57.15 ± 11.05	56.25 ± 10.54

α_1 -MG: 尿 α_1 -微球蛋白, β_2 -MG: 尿 β_2 微球蛋白;
NAG: 尿 N-乙酰- β -D-氨基葡萄糖苷酶; IgG: 尿免疫球蛋白;
mALB: 尿微量白蛋白; TRF: 尿转铁蛋白; ACR: 尿白蛋白与肌酐比值。
与治疗前比较, * $P < 0.05$; 与对照组比较, # $P < 0.05$ 。

2.6 2组治疗期间不良反应发生情况比较

观察组低血糖2例,泌尿道感染1例,不良反应发生率为5.56%。对照组低血糖1例,不良反应发生率为1.85%。2组治疗期间不良反应总发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

3 讨论

SGLT-2 主要分布于肾小管,通过钠-钾-三磷酸腺苷酶(ATP 酶)建立跨膜梯度,将钠离子与葡萄糖转运至细胞,达到葡萄糖重吸收的作用^[7]。达格列净是首个上市的 SGLT-2 抑制剂,可选择性抑制近曲小管上皮细胞膜 SGLT-2,使肾小管内葡萄糖重吸收减少,尿糖排泄增加,降糖效果较好^[8]。达格列净的渗透性利尿作用对控制血压有利,促尿糖排泄作用则能促使机体增高脂质的利用率,改善脂代谢,因此,达格列净有利于 T2DM 的综合管理^[9]。荆亚莉等^[10] 研究比较了达格列净与常规口服降糖药的临床疗效,结果发现达格列净降糖效果与阿卡波糖等常规降糖药物效果相当,但降低体质量及控制血压效果更佳,更

能满足 T2DM 综合管理的需求。

本研究中,2组治疗后体质量、BMI 均较治疗前降低,且观察组低于对照组,与上述研究结果相近。治疗24周后,2组外周血 FBG、2hPBG、HbA1c 水平均较治疗前降低,且观察组均低于对照组,提示达格列净降糖效果优于二甲双胍等常规降糖药物,原因可能为:① 达格列净直接抑制葡萄糖在肾脏的重吸收,对空腹及餐后血糖均有调控作用,降糖效果较好^[11];② 达格列净降糖作用并不依赖胰岛素,可避免因胰岛素敏感性下降而发生的降糖作用减退^[12]。研究^[13] 指出,达格列净的非胰岛素依赖性特点可减轻胰岛 β 细胞负荷,良好的降糖效果还能缓解胰岛 β 细胞糖毒性,发挥保护胰岛 β 细胞作用,延缓 T2DM 病情进展,对患者远期预后产生积极影响。但本研究随访时间有限,达格列净对 T2DM 的远期影响还需后续长期随访和进一步观察。

文献^[14] 报道,达格列净的促尿糖排泄作用使脂质利用率增高,有利于脂代谢的调控。本研究中,治疗24周后,2组外周血 TC、TG、LDL-C、UA 水平均较治疗前降低,HDL-C 水平较治疗前升高,但2组比较差异无统计学意义($P > 0.05$),与以上结果不符,故对达格列净的降脂效果仍有待更多研究来证实。另外,调控血压对 T2DM 病情控制也至关重要,血压控制良好可减少 T2DM 患者大血管及微血管并发症^[15]。本研究发现,治疗24周后,观察组 SBP、DBP 均较治疗前降低,且 SBP 低于对照组,而对照组血压未发生明显改善,提示达格列净可能具有促进钠排出及渗透性利尿作用,能发挥一定降压效果^[16]。大型临床研究^[17] 发现,SGLT-2 抑制剂可以减少尿蛋白的排泄,其降低尿 ACR 的潜在机制可能为 SGLT-2 抑制剂阻断近端小管葡萄糖及钠的重吸收,使钠向致密斑的输送增多,肾小球超滤过减轻,降低肾小球内压力从而减少蛋白尿,对肾脏具有保护作用。但本研究观察组治疗前后肾小球早期损伤标志物组间,差异无统计学意义($P > 0.05$),与本研究样本量较少有关,需要扩大样本量研究证实。

受启发于甘露醇肾病,达格列净因抑制了肾脏对滤过的葡萄糖的重吸收,人为造成肾小管腔中高糖高渗状态,与甘露醇治疗后的渗透性利尿效果相似,而长期服用达格列净使此种渗透性利尿状态持续,但可否造成肾小管上皮细胞的持续损伤而引起渗透性肾病不得而知。本研究中,2组治疗前后 Scr、eGFR、CysC 等肾功能指标无明显

显变化,但治疗 24 周后,观察组尿 α_1 -MG、尿 β_2 -MG、尿 NAG 水平均较治疗前降低,且低于对照组。 α_1 -MG 是一种相对分子量较小的糖蛋白,在肾小管早期功能受损时,尿 α_1 -MG 水平可迅速升高^[18]; β_2 -MG 则广泛存在于血浆、尿液等体液中,由肾脏排泄。当肾小管重吸收功能下降时,尿中 β_2 -MG 排出量可大幅增加^[19]; NAG 在近曲小管上皮细胞中含量丰富,在近曲小管上皮细胞受损时可大量排出至尿液中^[20]。本研究结果也说明,达格列净并未因渗透性利尿造成肾小管损害,反而能减少肾小管损伤相关生物学标记物,可能具有肾保护作用,可能与达格列净可避免肾脏葡萄糖及钠的超负荷运输,纠正近端小管细胞的能量及氧平衡,修复肾小管功能,以抑制 T2DM 的肾脏损伤进展有关^[21-22]。

达格列净的降糖及降压效果是否会增高低血糖、低血压的发生率,诱发严重后果,是评估用药安全性的关键^[23]。本研究中,观察组低血糖反应为轻度,调整降糖方案后反应消失,2 组均未出现低血压,且 2 组治疗期间不良反应总发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),说明达格列净虽然引起了低血糖反应,但并未造成严重后果,安全性良好。本研究样本量较少,采用个个非随机分配方法,研究周期较短且为回顾性研究,样本选择存在偏差,今后需进一步验证达格列净的肾脏保护作用及调脂、降尿酸等方面效果。

综上所述,达格列净能有效降糖,降低体质量,控制血压,同时还能减少肾小管损伤生物标志物,安全性良好。

参考文献

- [1] 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]. 中华糖尿病杂志, 2018, 10(1): 4-67.
- [2] 袁丽, 杨小玲. 糖尿病分层分级管理中自我管理处方应用思考[J]. 中华糖尿病杂志, 2018, 10(5): 314-317.
- [3] ZOU Z, LI C, PATTON G C. Early-life exposure to the Chinese famine and subsequent T2DM[J]. Nat Rev Endocrinol, 2020, 16(2): 124-125.
- [4] 李静, 李楠, 杨永歆. 2 型糖尿病患者胰岛素治疗加用达格列净的疗效及安全性[J]. 国际内分泌代谢杂志, 2018, 38(5): 289-292.
- [5] SATIRAPOJ B. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors with renoprotective effects[J]. Kidney Dis: Basel, 2017, 3(1): 24-32.
- [6] 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(4): 292-344.
- [7] SATO T, AIZAWA Y, YUASA S, et al. The effect of dapagliflozin treatment on epicardial adipose tissue volume[J]. Cardiovasc Diabetol, 2018, 17(1): 6-6.
- [8] KARG M V, BOSCH A, KANNENKERIL D, et al. SGLT-2-inhibition with dapagliflozin reduces tissue sodium content: a

- randomised controlled trial[J]. Cardiovasc Diabetol, 2018, 17(1): 5-5.
- [9] FADINI G P, ZATTI G, BALDI I, et al. Use and effectiveness of dapagliflozin in routine clinical practice: an Italian multicentre retrospective study[J]. Diabetes Obes Metab, 2018, 20(7): 1781-1786.
- [10] 荆亚莉, 朱大龙. 达格列净和阿卡波糖临床疗效间接比较的系统性综述和 Meta 分析[J]. 中华糖尿病杂志, 2018, 10(10): 645-653.
- [11] LEE D M, BATTSON M L, JARRELL D K, et al. SGLT2 inhibition via dapagliflozin improves generalized vascular dysfunction and alters the gut microbiota in type 2 diabetic mice[J]. Cardiovasc Diabetol, 2018, 17(1): 62-62.
- [12] DÍAZ-RODRÍGUEZ E, AGRA R M, FERNÁNDEZ ? ÁL, et al. Effects of dapagliflozin on human epicardial adipose tissue: modulation of insulin resistance, inflammatory chemokine production, and differentiation ability[J]. Cardiovasc Res, 2018, 114(2): 336-346.
- [13] FIORETTO P, DEL PRATO S, BUSE J B, et al. Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment (chronic kidney disease stage 3A): The DERIVE Study[J]. Diabetes Obes Metab, 2018, 20(11): 2532-2540.
- [14] SINGH N, BANSAL P, MAITHANI M, et al. Development and validation of a stability-indicating RP-HPLC method for simultaneous determination of dapagliflozin and saxagliptin in fixed-dose combination[J]. New Journal of Chemistry, 2018, 42(3): 902-909.
- [15] YU J, CAO Y, YU H Z, et al. A Concise and Efficient Synthesis of Dapagliflozin[J]. Organic Process Research & Development, 2019, 23(7): 1458-1461.
- [16] AKKUŞO, AKKUŞG, KAYPAKLI O. The possible effects of dapagliflozin on 12-derived electrocardiogram in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets, 2019, 19(2): 207-213.
- [17] CHERNEY D Z I, ZINMAN B, INZUCCHI S E, 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.
- [18] 曹广海, 刘翠华, 张小方. 健脾补肾法联合强的松对脾虚湿困型小儿肾综合征骨代谢、尿 β_2 -MG 及 α_1 -MG 的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(5): 176-181.
- [19] 崔西春, 马立飞, 周晓光, 等. 儿童肾积水肾功能早期损伤指标的临床应用价值[J]. 中华泌尿外科杂志, 2019, 40(11): 811-815.
- [20] 沈丽莎, 彭文芳, 夏莉莉, 等. 2 型糖尿病肾病患者血清 Kim-1、尿 NAG、AGT 水平的表达及临床意义[J]. 实用预防医学, 2018, 25(10): 1252-1255.
- [21] CAI J, JIAO X, LUO W, et al. Kidney injury molecule-1 expression predicts structural damage and outcome in histological acute tubular injury[J]. Ren Fail, 2019, 41(1): 80-87.
- [22] OH T J, SUL W J, OH H N, et al. Butyrate attenuated fat gain through gut microbiota modulation in db/db mice following dapagliflozin treatment[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 20300.
- [23] 牟伦盼, 蒋建家, 张雅萍, 等. 达格列净与利格列汀对口服降糖药控制不佳的超重或肥胖 2 型糖尿病患者的疗效和安全性比较[J]. 中华糖尿病杂志, 2019, 11(3): 190-195.

(本文编辑: 周冬梅)