

论著·临床研究

# SGLT-2 抑制剂辅助降糖治疗对老年 2 型糖尿病患者尿酸水平及血管内皮功能的影响<sup>▲</sup>

黄馨凉 邵亚婷 张盼 崔莹雪

(西安市第九医院老年病科,陕西省西安市 710054)

**【摘要】** **目的** 探讨钠-葡萄糖协同转运蛋白-2 (SGLT-2) 抑制剂辅助降糖治疗对老年 2 型糖尿病(T2DM)患者尿酸水平及血管内皮功能的影响。**方法** 将 92 例老年 T2DM 患者随机分为对照组和观察组,各 46 例。对照组采用常规降糖方案进行治疗,观察组在常规降糖方案基础上给予 SGLT-2 抑制剂达格列净口服,均治疗 3 个月(1 个疗程)。比较两组患者治疗前后血糖控制相关指标、尿酸排泄相关指标、血管内皮功能指标。记录两组患者治疗期间的药物不良反应发生情况。**结果** 治疗 1 个疗程后,两组患者空腹血糖水平、餐后 2 h 血糖(2hPBG)水平、HbA1c 水平、臂踝脉搏波传导速度(ba-PWV)、踝臂指数、血尿酸水平均较治疗前降低,血流介导的血管舒张(FMD)功能、24 h 尿酸(24hUUA)水平、尿酸排泄分数、尿酸清除率均较治疗前提高(均  $P < 0.05$ )。治疗 1 个疗程后,观察组空腹血糖水平、2hPBG 水平、HbA1c 水平、ba-PWV、踝臂指数、血尿酸水平均低于对照组,FMD 功能、24hUUA 水平、尿酸排泄分数、尿酸清除率均高于对照组(均  $P < 0.05$ )。两组药物不良反应发生率差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。**结论** SGLT-2 抑制剂辅助降糖治疗可提高老年 T2DM 患者的血糖控制效果,进一步改善患者的血管内皮功能,并可有效促进尿酸持续排泄以降低血尿酸水平,且安全性较高。

**【关键词】** 2 型糖尿病;钠-葡萄糖协同转运蛋白-2 抑制剂;降糖治疗;尿酸;血管内皮功能;老年

**【中图分类号】** R 587.1 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 0253-4304(2022)22-2591-05

**DOI:**10.11675/j.issn.0253-4304.2022.22.02

## Effect of SGLT-2 inhibitor adjuvant hypoglycemic therapy on uric acid level and vascular endothelial function in elderly patients with type 2 diabetes mellitus

HUANG Xin-liang, SHAO Ya-ting, ZHANG Pan, CUI Ying-xue

(Department of Geriatrics, Xi'an Ninth Hospital, Xi'an 710054, Shaanxi, China)

**【Abstract】** **Objective** To explore the effect of sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT-2) inhibitor adjuvant hypoglycemic therapy on uric acid level and vascular endothelial function in elderly patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** A total of 92 elderly patients with T2DM were randomly divided into control group or observation group, with 46 cases in each group. The control group was treated with conventional hypoglycemic regimen, based on which the observation group was orally administrated SGLT-2 inhibitor dapagliflozin, for a 3-month treatment (one disease course). The pre- and post-treatment indices related to blood glucose control, to uric acid excretion, and vascular endothelial function indices were compared between the two groups. The occurrence of drug adverse reactions in both groups was recorded during treatment. **Results** After 1 course of treatment, the patients in both groups obtained lower fasting blood glucose level, 2 hours postprandial blood glucose (2hPBG) level and HbA1c level, and lower brachial-ankle pulse wave velocity (ba-PWV), ankle-brachial index, blood uric acid level, whereas higher flow-mediated dilation (FMD) function, 24-hour urinary uric acid (24hUUA) level, uric acid excretion fraction, and uric acid clearance as compared with before treatment (all  $P < 0.05$ ). After 1 course of treatment, the observation

▲基金项目:陕西省西安市第九医院科研项目(2022yb12)

作者简介:黄馨凉(1980~),女,本科,副主任医师,研究方向:老年内分泌和心血管疾病的临床研究。

通信作者:崔莹雪(1985~),女,本科,主治医师,研究方向:老年心血管疾病、呼吸系统和内分泌系统疾病等的临床研究。



group exhibited lower levels of fasting blood glucose, 2hPBG, HbA1c, and lower ba-PWV, ankle-brachial index and blood uric acid level, whereas higher FMD function, 24hUUA level, uric acid excretion fraction, and uric acid clearance as compared with the control group (all  $P < 0.05$ ). There was no statistically significant difference in the incidence rate of drug adverse reactions between the two groups ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** SGLT-2 inhibitor adjuvant hypoglycemic therapy can improve the effect of blood glucose control in elderly patients with T2DM, ameliorate further patients' vascular endothelial function, promote the continuous excretion of uric acid to decrease blood uric acid level, exerting a relatively high safety.

**【Key words】** Type 2 diabetes mellitus, Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor, Hypoglycemic therapy, Uric acid, Vascular endothelial function, The elderly

2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)是对公众健康影响较大的代谢性疾病<sup>[1]</sup>,我国平均每天新确诊的T2DM患者超过3 000例<sup>[2]</sup>。T2DM患者在长期高血糖和其他代谢紊乱的作用下会出现微血管损害及动脉粥样硬化等,继而发生糖尿病肾病、糖尿病周围神经病变等并发症<sup>[3]</sup>。格列吡嗪、格列本脲等传统降糖药物虽可控制血糖,但不能避免患者体重增加,也不能降低大血管病变风险,只有二甲双胍对肥胖T2DM患者有一定的心血管保护作用,但效果有限。钠-葡萄糖协同转运蛋白-2(sodium-glucose cotransporter-2, SGLT-2)抑制剂是近年来研发的一种新型口服降糖药,目前已批准上市的有达格列净、恩格列净和卡格列净3种,近年来其临床降糖效果已得到证实<sup>[4-5]</sup>,但其对尿酸和血管内皮功能影响的研究较少。为此,本研究观察了老年T2DM患者采用SGLT-2抑制剂治疗后尿酸水平及血管内皮功能的变化,为临床更好地控制T2DM及其并发症提供参考,

现报告如下。

## 1 资料与方法

1.1 临床资料 选择2019年1月至2021年6月在西安市第九医院治疗的92例老年T2DM患者作为研究对象。纳入标准:(1)符合T2DM诊断标准<sup>[6]</sup>,年龄 $\geq 60$ 周岁;(2)既往未服用过SGLT-2抑制剂;(3)近期未服用过影响尿酸排泄药物或利尿剂;(4)患者对本研究知情同意并签署知情同意书。排除标准:(1)有本研究所用药物禁忌证者;(2)有严重肝肾功能损害或严重心脑血管疾病者;(3)合并反复尿路感染和糖尿病急性并发症者。根据随机数字表法将患者分为对照组和观察组,各46例。两组患者的性别、年龄、糖尿病病程、体质指数、降糖方案差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$ ),见表1。本研究经西安市第九医院医学伦理委员会批准。

表1 两组患者基线资料的比较

| 组别           | n  | 性别(n) | 年龄<br>( $\bar{x} \pm s$ , 岁) | 糖尿病病程<br>( $\bar{x} \pm s$ , 年) | 体质指数<br>( $\bar{x} \pm s$ , kg/m <sup>2</sup> ) | 降糖方案(n)                             |  |  |
|--------------|----|-------|------------------------------|---------------------------------|---|-------------------------------------|--|--|
|              |    | 男性/女性 |                              |                                 |   | 二甲双胍联合糖苷酶抑制剂/二甲双胍联合磺脲类促泌剂/二甲双胍联合胰岛素 |  |  |
| 对照组          | 46 | 24/22 | 68.39 ± 11.42                | 10.83 ± 2.06                    | 26.57 ± 3.38                                    | 24/12/10                            |  |  |
| 观察组          | 46 | 25/21 | 69.04 ± 11.83                | 11.07 ± 2.51                    | 26.71 ± 2.96                                    | 22/11/13                            |  |  |
| $\chi^2/t$ 值 |    | 0.273 | 0.336                        | 0.725                           | 0.109   | 0.519                               |  |  |
| P值           |    | 0.802 | 0.752                        | 0.364                           | 0.976   | 0.565                               |  |  |

1.2 治疗方法 (1)对照组46例患者均口服二甲双胍治疗,其中24例联合糖苷酶抑制剂治疗,12例联合磺脲类促泌剂治疗,10例联合注射基础或预混胰岛素治疗。合并高血压患者给予降压药物,合并高脂血症患者联合降脂治疗。(2)观察组46例患者均口服二甲双胍治疗,其中22例联合糖苷酶抑制剂治疗,11例联合磺脲类促泌剂治疗,13例联合注射基础或预混胰岛素治疗。针对基础疾病的治疗同对照组。

在此基础上给予SGLT-2抑制剂达格列净片[阿斯利康(中国)有限公司,国药准字J20170040]口服,10 mg/次,1次/d。(3)所有患者均干预3个月(1个疗程)后检测相关指标。治疗期间定期门诊随访,根据患者血糖水平调整降糖药物剂量。

1.3 观察指标 (1)血糖控制相关指标:于治疗前、治疗1个疗程后采集患者空腹静脉血,3 000 r/min离心15 min分离血清,使用全自动生化分析仪(Beckman

Coulter 公司)检测空腹血糖、餐后 2 h 血糖(2 hours postprandial blood glucose, 2hPBG)水平,使用糖化血红蛋白测定试剂盒(Beckman Coulter 公司)检测 HbA1c 水平。(2)血管内皮功能:于治疗前、治疗 1 个疗程后使用 UNEX EF 38G 声波图像诊断装置(UNEX 公司)检测患者血流介导的血管舒张(flow-mediated dilation, FMD)功能,使用 VBP-9 动脉硬化测定仪(北京鑫悦琦科贸有限责任公司)检测患者双侧臂踝脉搏波传导速度(brachial-ankle pulse wave velocity, ba-PWV)、双侧踝臂指数,以双侧 ba-PWV、踝臂指数的平均值作为最终结果。(3)尿酸排泄相关指标:治疗前、治疗 1 个疗程后采集患者空腹静脉血、24 h 尿液,检测血尿酸水平、血肌酐水平、24 h 尿酸(24-hour urinary uric acid, 24hUUA)、24 h 尿肌酐(24-hour urine creatinine, 24hUCR),计算尿酸排泄分数和尿酸清除率,其中尿酸排泄分数 = (血肌酐 × 24hUUA) / (血尿酸 × 24hUCR),

尿酸清除率 = (24hUUA × 24h 尿量) / (血尿酸 × 1 440 min)。(4)不良反应:记录两组患者治疗期间出现的药物不良反应。

1.4 统计学分析 应用 SPSS 19.0 软件进行统计学分析。计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用两独立样本 *t* 检验,组内比较采用配对 *t* 检验;计数资料以例数和百分比表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组患者血糖控制效果的比较 治疗前,两组患者空腹血糖、2hPBG、HbA1c 水平差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ )。治疗 1 个疗程后,两组患者空腹血糖、2hPBG、HbA1c 水平均较治疗前降低,且观察组低于对照组(均  $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 治疗前后两组患者血糖控制相关指标的比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别  | n  | 空腹血糖(mmol/L) |             | t 值    | P 值    | 2hPBG(mmol/L) |              | t 值    | P 值    | HbA1c(%)    |             | t 值    | P 值    |
|-----|----|--------------|-------------|--------|--------|---------------|--------------|--------|--------|-------------|-------------|--------|--------|
|     |    | 治疗前          | 治疗后         |        |        | 治疗前           | 治疗后          |        |        | 治疗前         | 治疗后         |        |        |
| 对照组 | 46 | 9.28 ± 1.06  | 7.91 ± 0.83 | 9.608  | <0.001 | 15.68 ± 1.59  | 13.08 ± 1.24 | 10.827 | <0.001 | 8.99 ± 0.85 | 7.52 ± 0.73 | 6.018  | 0.007  |
| 观察组 | 46 | 9.33 ± 1.14  | 6.53 ± 0.66 | 14.291 | <0.001 | 15.79 ± 1.73  | 10.75 ± 0.96 | 23.806 | <0.001 | 9.04 ± 1.02 | 7.05 ± 0.68 | 12.641 | <0.001 |
| t 值 |    | 0.479        | 4.019       |        |        | 0.346         | 7.293        |        |        | 0.403       | 3.872       |        |        |
| P 值 |    | 0.604        | 0.025       |        |        | 0.742         | <0.001       |        |        | 0.683       | 0.031       |        |        |

2.2 两组患者血管内皮功能的比较 治疗前,两组患者 FMD 功能、ba-PWV、踝臂指数差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ )。治疗 1 个疗程后,两组患者

FMD 功能较治疗前提高,ba-PWV、踝臂指数较治疗前降低,且观察组 FMD 功能高于对照组,ba-PWV、踝臂指数低于对照组(均  $P < 0.05$ )。见表 3。

表 3 治疗前后两组患者血管内皮功能指标的比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别  | n  | FMD 功能(%)   |             | t 值    | P 值    | ba-PWV(cm/s)      |                   | t 值    | P 值    | 踝臂指数        |             | t 值    | P 值    |
|-----|----|-------------|-------------|--------|--------|-------------------|-------------------|--------|--------|-------------|-------------|--------|--------|
|     |    | 治疗前         | 治疗后         |        |        | 治疗前               | 治疗后               |        |        | 治疗前         | 治疗后         |        |        |
| 对照组 | 46 | 4.45 ± 0.73 | 5.21 ± 0.81 | 7.208  | <0.001 | 1 473.82 ± 276.35 | 1 337.25 ± 273.16 | 36.508 | <0.001 | 1.38 ± 0.32 | 1.24 ± 0.25 | 11.905 | <0.001 |
| 观察组 | 46 | 4.42 ± 0.69 | 5.98 ± 0.88 | 15.172 | <0.001 | 1 480.62 ± 282.06 | 1 214.77 ± 251.84 | 61.440 | <0.001 | 1.39 ± 0.27 | 1.07 ± 0.22 | 16.280 | <0.001 |
| t 值 |    | 0.527       | 7.606       |        |        | 0.805             | 9.307             |        |        | 0.716       | 9.280       |        |        |
| P 值 |    | 0.560       | <0.001      |        |        | 0.284             | <0.001            |        |        | 0.371       | <0.001      |        |        |

2.3 两组患者尿酸排泄相关指标的比较 治疗前,两组患者血尿酸水平、血肌酐水平、24hUUA 水平、24hUCR、尿酸排泄分数、尿酸清除率差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ )。治疗 1 个疗程后,观察组患者血

尿酸水平较治疗前及对照组均降低,24hUUA 水平、尿酸排泄分数、尿酸清除率较治疗前及对照组均升高(均  $P < 0.05$ )。见表 4。

表 4 治疗前后两组患者尿酸排泄相关指标的比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别  | n  | 血尿酸( $\mu\text{mol/L}$ ) |                | t 值    | P 值    | 血肌酐( $\mu\text{mol/L}$ ) |              | t 值   | P 值   |
|-----|----|--------------------------|----------------|--------|--------|--------------------------|--------------|-------|-------|
|     |    | 治疗前                      | 治疗后            |        |        | 治疗前                      | 治疗后          |       |       |
| 对照组 | 46 | 491.58 ± 26.27           | 473.29 ± 25.11 | 1.903  | 0.068  | 77.39 ± 9.81             | 77.46 ± 9.94 | 0.546 | 0.518 |
| 观察组 | 46 | 493.37 ± 30.07           | 357.09 ± 20.46 | 31.206 | <0.001 | 77.81 ± 10.20            | 75.26 ± 9.85 | 1.809 | 0.072 |
| t 值 |    | 0.631                    | 10.482         |        |        | 0.216                    | 1.027        |       |       |
| P 值 |    | 0.453                    | <0.001         |        |        | 0.873                    | 0.093        |       |       |

续表 4

| 组别  | n  | 24hUUA ( $\mu\text{mol/d}$ ) |                       | t 值    | P 值    | 24hUCR (mmol/d)  |                  | t 值   | P 值    |
|-----|----|------------------------------|-----------------------|--------|--------|------------------|------------------|-------|--------|
|     |    | 治疗前                          | 治疗后                   |        |        | 治疗前              | 治疗后              |       |        |
| 对照组 | 46 | 4 172.69 $\pm$ 419.18        | 4 119.57 $\pm$ 421.70 | 1.542  | 0.089  | 11.83 $\pm$ 1.46 | 11.79 $\pm$ 1.55 | 0.903 | 0.178  |
| 观察组 | 46 | 4 186.40 $\pm$ 367.88        | 4 346.81 $\pm$ 386.25 | 16.280 | <0.001 | 11.91 $\pm$ 1.37 | 11.07 $\pm$ 1.22 | 8.239 | <0.001 |
| t 值 |    | 0.259                        | 13.694                |        |        | 0.151            | 0.706            |       |        |
| P 值 |    | 0.830                        | <0.001                |        |        | 0.929            | 0.381            |       |        |

  

| 组别  | n  | 尿酸排泄分数(%)       |                 | t 值   | P 值    | 尿酸清除率(mL/min)    |                  | t 值    | P 值    |
|-----|----|-----------------|-----------------|-------|--------|------------------|------------------|--------|--------|
|     |    | 治疗前             | 治疗后             |       |        | 治疗前              | 治疗后              |        |        |
| 对照组 | 46 | 7.08 $\pm$ 0.84 | 7.19 $\pm$ 0.89 | 1.274 | 0.096  | 18.17 $\pm$ 2.86 | 18.44 $\pm$ 2.77 | 1.306  | 0.093  |
| 观察组 | 46 | 7.05 $\pm$ 0.72 | 7.83 $\pm$ 0.71 | 7.805 | <0.001 | 18.46 $\pm$ 2.34 | 20.39 $\pm$ 2.58 | 18.255 | <0.001 |
| t 值 |    | 1.038           | 8.792           |       |        | 0.593            | 9.110            |        |        |
| P 值 |    | 0.092           | <0.001          |       |        | 0.495            | <0.001           |        |        |

2.4 两组的不良反应发生情况 对照组有 1 例患者出现恶心不适,不良反应率为 2.17%;观察组有 1 例患者出现恶心不适,1 例患者出现皮肤瘙痒,不良反应率为 4.35%。两组患者不良反应发生率差异无统计学差异( $\chi^2 = 0.000, P = 1.000$ )。

### 3 讨论

传统降糖药物的治疗靶点多为胰岛细胞,这些药物在 T2DM 发病初期对血糖的控制效果显著,但随着糖尿病病程的进展,患者胰岛功能逐渐衰竭,传统降糖药物的疗效呈线性降低,各种糖尿病相关并发症接踵而来,这种情况在老年 T2DM 患者中十分普遍。因此,寻找新的治疗靶点和降糖药物对于改善 T2DM 患者预后十分重要。目前已知 SGLT-2 抑制剂有以下作用:(1)可选择性阻断 SGLT-2 共转运蛋白,抑制肾脏近曲小管对葡萄糖的重吸收,增加尿液中葡萄糖的排泄,降低血糖<sup>[7]</sup>。(2)可通过渗透性利尿降低血压<sup>[8]</sup>。(3)可以改善血脂异常,可能具有大血管保护的作用<sup>[9]</sup>。Rosenstock 等<sup>[10]</sup>的研究显示,SGLT-2 抑制剂联合二甲双胍的降糖效果优于两药单独使用。本研究纳入的 T2DM 患者均为老年人,病程较长,单药治疗降糖效果不佳,所以均采用二甲双胍联合其他降糖药物进行治疗,观察组患者加用 SGLT-2 抑制剂达格列净进行治疗。结果显示,治疗 1 个疗程后,两组患者空腹血糖、2hPBG、HbA1c 水平均较治疗前降低,且观察组上述指标均低于对照组(均  $P < 0.05$ ),说明两种降糖方案均有效,而联合 SGLT-2 抑制剂的方案可获得更优的降糖效果。

血尿酸升高是导致 T2DM 患者发生微血管、大血管病变的独立危险因素<sup>[11]</sup>。研究显示,多数老年

T2DM 患者伴有动脉粥样硬化,这使得肾小球局部处于缺氧状态,此时乳酸的生成增加,并在肾小管中与尿酸竞争,导致尿液中的尿酸排泄减少,血尿酸水平升高<sup>[12]</sup>。另外,老年 T2DM 患者长时间血糖控制不佳也会造成肾小管损害,严重者出现肾小管功能障碍,导致尿酸排泄减少,血尿酸水平升高。而血尿酸水平升高会引起一系列病理反应,包括炎症反应、氧化应激反应及内皮细胞受损等,进一步促进动脉粥样硬化的进展<sup>[13]</sup>。本研究中,治疗 1 个疗程后观察组 24hUUA 水平、尿酸排泄分数、尿酸清除率均高于治疗前及对照组,血尿酸水平均低于治疗前及对照组(均  $P < 0.05$ ),说明 SGLT-2 抑制剂可降低血尿酸水平。SGLT-2 抑制剂可抑制肾脏对葡萄糖的重吸收,从而增加尿液中葡萄糖的排泄量,同时尿液中的尿酸水平也增加,使得血尿酸水平降低。另外 SLC2A9 基因编码的葡萄糖转运蛋白 9 也参与了转运 D-葡萄糖和尿酸这一过程,提示 SGLT-2 抑制剂降低尿酸水平的机制可能是通过促进尿酸排泄完成的<sup>[14]</sup>。

人体的血管腔内层由血管内皮细胞覆盖,可合成和分泌多种生物物质来调节细胞的生长、代谢和血管的舒张、收缩,血管内皮出现功能障碍将影响冠状动脉循环,使其无法满足心肌代谢的需求<sup>[15-16]</sup>。老年 T2DM 患者长期处于高血糖状态,容易引起体内氧化应激水平升高和血管内皮损伤。本研究结果显示,治疗 1 个疗程后观察组 FMD 功能均高于治疗前及对照组,ba-PWV、踝臂指数均低于治疗前及对照组(均  $P < 0.05$ )。这说明联合 SGLT-2 抑制剂治疗可更有效地改善老年 T2DM 患者的血管内皮功能。有研究显示,在完整的血管内皮细胞中存在 SGLT-2 表达,而在氧化应激和高血糖状态下,血管内皮细胞中 SGLT-2

的表达明显升高<sup>[17]</sup>。由此推测 SGLT-2 加剧了过多游离脂肪酸或葡萄糖造成的血管内皮衰老和功能障碍,故联合 SGLT-2 抑制剂治疗可改善血管内皮功能。但 SGLT-2 介导的内皮细胞功能障碍的调节机制及潜在的分子机制尚需进一步探索。

SGLT-2 抑制剂单药治疗安全性高,极少引起低血糖<sup>[18-20]</sup>,但与胰岛素或胰岛素促泌剂联合应用时,如果剂量掌握不当可能会引起低血糖。我们在治疗过程中定期监测患者血糖控制水平,及时调整 SGLT-2 抑制剂的用量,两组患者不良反应发生率差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),说明 SGLT-2 抑制剂辅助降糖治疗具有较高的安全性。

综上所述,SGLT-2 抑制剂辅助降糖治疗可提高老年 T2DM 患者的血糖控制效果,进一步改善患者的血管内皮功能,并可有效促进尿酸持续排泄以降低血尿酸水平,且安全性较高。

## 参 考 文 献

[1] 武晓妹,孟梅梅,白 莉. 格列美脲联合二甲双胍对老年糖尿病患者血脂、凝血指标和血管内皮功能的影响[J]. 血栓与止血学,2021,27(5):813-814,817.

[2] 陈敏灵,王志塔,杨柳清,等. 丹瓜护脉口服液对 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪性肝病患者血管内皮功能及氧化应激指标的影响[J]. 中国医院用药评价与分析,2021,21(8):918-921.

[3] 肖 幸,杨梦晨,糜 涛. 达格列净对糖尿病合并冠心病老年患者血管内皮功能影响及临床疗效的初步研究[J]. 微循环学杂志,2021,31(2):22-25.

[4] Li J, Gong Y, Li C, et al. Long-term efficacy and safety of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors as add-on to metformin treatment in the management of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(27):e7201.

[5] 安 康,李舍予. BMJ 快速推荐《SGLT-2 抑制剂和 GLP-1 受体激动剂治疗成人 2 型糖尿病的临床实践指南》解读[J]. 中国全科医学,2021,24(26):3269-3275.

[6] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(基层版)[J]. 中华全科医师杂志,2013,12(8):675-696.

[7] 韩 笑,代文娟,郝中坚,等. 钠-葡萄糖协同转运蛋白-2 抑制剂对心血管的保护作用[J]. 国际心血管病杂志,2020,47(4):234-238.

[8] 刘大娜,柳 杰,孙晓慧,等. 肥胖 2 型糖尿病患者应用 SGLT-2 抑制剂对代谢及血清 chemerin 的影响[J]. 广东医学,2018,39(23):3503-3506.

[9] 李晓玲,朱艳霞,胡丽叶,等. 津力达颗粒对 2 型糖尿病轻度认知功能障碍患者血管内皮功能及认知功能的影响[J]. 疑难病杂志,2021,20(8):765-769.

[10] Rosenstock J, Chuck L, González-Ortiz M, et al. Initial combination therapy with canagliflozin plus metformin versus each component as monotherapy drug-naïve type 2 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2016, 39(3):353-362.

[11] 徐 蓉. 血尿酸水平与 2 型糖尿病血管并发症的关系[D]. 天津:天津医科大学,2012.

[12] 刘大娜,柳 杰,孙晓慧,等. 肥胖 2 型糖尿病患者应用 SGLT-2 抑制剂对代谢及血清 chemerin 的影响[J]. 广东医学,2018,39(23):3503-3506.

[13] 隋 超,陈亚镇,赖贻旺. 血管紧张素转化酶抑制剂联合 SGLT-2 抑制剂治疗糖尿病肾病效果研究[J]. 临床军医杂志,2018,46(12):1437-1438.

[14] 王宇佳,郝传明. 钠-葡萄糖共转运体-2 抑制剂在糖尿病肾病中的作用机制及临床意义[J]. 生理学报,2018,70(6):663-669.

[15] Henry RR, Strange P, Zhou R, et al. Effects of dapagliflozin on 24-hour glycemic control in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial[J]. *Diabetes Technol Ther*, 2018, 20(11):715-724.

[16] 毕 磊,田国祥,樊 茹,等. 尼可地尔对高龄老年冠心病合并 2 型糖尿病患者血运重建后心绞痛及血管内皮功能的影响[J]. 中国循证心血管医学杂志,2021,13(10):1179-1181.

[17] 范君宇,吴 铿,高胜兰,等. SGLT-2 抑制剂对糖尿病心肌病心脏的保护作用及机制[J]. 医学综述,2021,27(14):2858-2863.

[18] 罗 婕,王可可,姜明燕. 钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂联合胰岛素治疗 1 型糖尿病疗效与安全性的 Meta 分析[J]. 中国药房,2021,32(1):91-97.

[19] Kotsis V, Jordan J, Stabouli S, et al. Cardiovascular, renal and liver protection with novel antidiabetic agents beyond blood glucose lowering in type 2 diabetes: consensus article from the european society of hypertension working group on obesity, diabetes and the high-risk patient[J]. *J Hypertens*, 2020, 38(3):377-386.

[20] Liu B, Wang Y, Zhang Y, et al. Mechanisms of protective effects of SGLT2 inhibitors in cardiovascular disease and renal dysfunction[J]. *Curr Top Med Chem*, 2019, 19:1818-1849.

(收稿日期:2022-08-03 修回日期:2022-10-07)