·综 述·

钠 - 葡萄糖耦联转运体 2 抑制剂治疗糖尿病肾病研究进展

朱冰冰[1,2]，范 瑛[1]，汪年松[1*]

（1. 上海交通大学附属上海市第六人民医院肾脏内科，上海 200233；2. 上海中医药大学附属普陀医院肾脏内科，上海 200062）

摘要：钠 - 葡萄糖耦联转运体 2 抑制剂（sodium-glucose linked transporter 2 inhibitor，SGLT-2i）是一种新型口服降糖药物，通过促进肾小管尿糖、尿钠排泄，发挥降糖、降血压、降尿酸、减轻体质量以及减少心肾不良事件等多重作用。SGLT-2i 是近年来糖尿病（diabetes mellitus，DM）治疗领域的热点之一，可有效延缓 DM 肾病（diabetic nephropathy，DN）进展。现将综述 SGLT-2i 治疗 DN 的作用机制、临床获益、安全性及指南更新等，旨在为临床治疗工作提供新策略。

关键词：钠 - 葡萄糖耦联转运体 2 抑制剂；糖尿病肾病；作用机制；肾脏保护；心脏保护

中图分类号：R587.1；R587.2　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188（2023）01-0019-08

DOI：10.13683/j.wph.2023.01.004

Research progress on sodium-glucose linked transporter 2 inhibitors in the treatment of diabetic nephropathy

ZHU Bingbing[1,2], FAN Ying[1], WANG Niansong[1*]

（*1. Department of Nephrology, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai Sixth People's Hospital, Shanghai 200233, China; 2. Department of Nephrology, Putuo Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200062, China*）

Abstract: Sodium-glucose linked transporter 2 inhibitor（SGLT-2i）is a new type of oral hypoglycemic agents. They can lower blood pressure, reduce uric acid, reduce body weight and reduce cardiac and renal adverse events by promoting urinary glucose and sodium excretion in renal tubules. SGLT-2i is one of the hot topics in the treatment of diabetes mellitus（DM）in recent years, which can effectively delay the progression of diabetic nephropathy（DN）. This article reviewed the mechanism of action, clinical benefits, safety and guideline update of SGLT-2i in the treatment of DN, in order to provide new strategies for clinical treatment.

Key words: sodium-glucose linked transporter 2 inhibitor; diabetic nephropathy; mechanism of action; renal protection; cardiac protection

糖尿病肾病（diabetic nephropathy，DN）是一种临床常见的糖尿病（diabetes mellitus，DM）慢性微血管并发症，临床特征为持续性白蛋白尿排泄增加和（或）肾小球滤过率（glomerular filtration rate，GFR）进行性下降，最终发展为终末期肾病（end-stage renal disease，ESRD）。近年来，全球 DM 患者 ESRD 的发病率快速增长，DN 已成为 DM 患者死亡的主要原因[1]。

DN 的治疗目前依旧是世界性难题。尽管以早期血管紧张素转化酶抑制剂（angiotensin converting enzyme inhibitor，ACEI）或血管紧张素Ⅱ受体阻断剂（angiotensin Ⅱ receptor blocker，ARB）为主的治疗策略可延缓 DN 进展，但预后仍不十分理想。研

收稿日期：2022-11-28

作者简介：朱冰冰，副主任医师，研究方向：糖尿病肾脏疾病、慢性肾小管间质纤维化发病机制及中西医结合防治。

通信作者：汪年松，主任医师，教授，博士研究生导师，研究方向：糖尿病肾脏疾病、急性肾损伤发病机制和防治。

基金项目：国家自然基金面上项目（81770741、81870504、82270761）；上海市领军人才（058）资助

究表明，新型降糖药物如钠 - 葡萄糖耦联转运体 2 抑制剂（sodium-glucose linked transporter 2 inhibitor，SGLT-2i）、胰高糖素样肽 -1 受体激动剂（glucagon-like peptide-1 receptor agonist，GLP-1RA）及新一代盐皮质激素受体拮抗剂（mineralocorticoid receptor antagonist，MRA），对 DN 均有特定获益作用[2—4]。尤其近来多项临床试验先后揭晓 SGLT-2i 对 DN 患者心肾的保护作用，揭示 SGLT-2i 许多新的潜在治疗靶点，全面推动 DN 诊疗指南的更新。

1 SGLT-2i 作用机制

SGLT2 是一种高容量、低亲和力的协同转运蛋白，位于肾近端小管 S1 和 S2 段，负责原尿中 90% 的葡萄糖重吸收。SGLT-2i 是近年来 2 型 DM（diabetes mellitus type 2，T2DM）治疗领域备受关注的新型降糖药物，其主要作用机制是通过阻断肾脏近端小管的 SGLT-2 转运蛋白，抑制肾脏对葡萄糖的重吸收，促进尿糖和尿钠排泄，从而发挥降低血糖的作用[5]。另外，SGLT-2i 还有降血压、减轻体质量、改善代谢、抗炎、抗纤维化及全面心肾保护等作用。

1.1 降糖作用

SGLT-2i 通过抑制肾脏近端小管 SGLT2 活性，增加尿糖排泄，进而降低血糖。SGLT-2i 可使糖化血红蛋白（glycosylated hemoglobin，HbA1c）水平降低 7 ～ 10 mmol/mol（0.6% ～ 0.9%）[6]。这种降糖效果随血糖浓度下降而降低，且不受 B 细胞功能和胰岛素敏感性影响，故即使是非 DM 患者使用亦无低血糖发生风险[7]。SGLT-2i 还可通过降低糖毒性，改善 B 细胞功能，增强胰岛素敏感性，减少 DM 患者对胰岛素的需求[8]。影响 SGLT-2i 降糖效果的另一个因素是肾小球滤过率（glomerular filtration rate，GFR），SGLT-2i 介导的尿糖排泄随肾功能损害程度增加而降低，当 GFR 估算值＜ 30 ml/（min·1.73 m^2）时，降糖效应消失[9]。

1.2 降血压及改善代谢

高血压是继高血糖后导致 DN 进展的第二大因素。研究显示，SGLT-2i 可分别将收缩压和舒张压降低 3.62 mmHg 和 1.70 mmHg[10]。其降血压作用可能依赖于管腔葡萄糖浓度增高和尿钠排泄增多引起的渗透性利尿以及轻度利钠的联合作用，并与体质量减轻、交感神经活性抑制、内皮功能障碍及动脉硬化的改善相关[11—12]。虽然 SGLT-2i 适度降压可能有助肾保护作用，但强化控制血压并不能完全预防 T2DM 患者的 ESRD[13]，两者的确切关系有待进一步明确。SGLT-2i 能减轻体质量，初期主要和水钠等体液排出增多相关，长期则与包括内脏在内的脂肪组织丢失相关。研究显示，连续接受 SGLT-2i 治疗 12 周的 T2DM 患者体质量减轻 1.3 ～ 2.0 kg[13]。但在真实世界观察中，SGLT-2i 对 T2DM 患者体质量的影响较临床试验预期低得多，并具有剂量相关性[14]。SGLT-2i 还能持续降低尿酸水平，但只在 GFR 估算值＞ 60 ml/（min·1.73 m^2）时发挥作用[12]，其机制尚不完全清楚。有学者认为，尿中葡萄糖浓度增加后，肾小管细胞通过葡萄糖转运体 9 和尿酸盐转运蛋白 1 抑制了尿酸重吸收[15]。另外，尽管有研究表明，SGLT-2i 可降低血清总胆固醇和三酰甘油水平[16]，然而大部分学者认为 SGLT-2i 在降脂方面存在相当大的异质性，对脂代谢的影响需进一步研究和评估[17—18]。

1.3 恢复管球反馈（tubuloglomerular feedback，TGF）

SGLT-2i 作用于近端肾小管，使转运至致密斑的钠和葡萄糖增多，高钠能恢复 TGF，增加腺苷产生。腺苷作用于球外系膜细胞上的 α_1 受体，增加肾小球旁颗粒细胞内钙水平，增加入球小动脉收缩，降低肾小球高灌注、高压力及高滤过，从而使肾小球得到保护，肾功能得以恢复[19]。针对 DM 小鼠模型的研究结果显示，恩格列净（empagliflozin）可通过收缩入球小动脉抑制肾小球超滤，稳定肾小球血流动力学，证实 SGLT-2i 对 TGF 的影响[20]。

1.4 调节肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统（renin-angiotensin-aldosterone system，RAAS）

RAAS 的激活在 DN 的发病机制中起关键作用[21]。SGLT-2i 对 RAAS 的调节过程较复杂。如前所述，SGLT-2i 能恢复 TGF，抑制肾素分泌及肾内

RASS 的激活。SGLT-2 抑制与 RAAS 抑制的不同之处在于其对肾小球入球和出球小动脉的作用不同。虽然 RAAS 抑制剂通过扩张出球小动脉降低肾小球负荷，但由于肾素水平代偿性增加，亦扩张了入球小动脉。这仍会导致肾小球滤过增加，最终导致足细胞丢失，故 RAAS 抑制剂不能完全阻止 DN 进展[22]。而 SGLT-2i 能使出球小动脉扩张，入球小动脉收缩。因此，理论上 SGLT-2i 较 RAAS 抑制剂肾保护作用更佳。

除抑制肾内 RAAS 外，SGLT-2i 还能调节全身 RAAS 状态。由于血管内容量减少，SGLT-2i 会急性激活 RAAS。研究显示，血浆肾素和醛固酮在 SGLT-2i 治疗早期增加，但在 2 ～ 6 个月后保持不变，而其对系统性 RAAS 活性并无长期明显影响[23—24]。

1.5 其他

多项研究表明，SGLT-2i 可降低肾脏缺氧、氧化应激、炎症和纤维化关键因子表达，并改善线粒体功能和足细胞损伤，促进红细胞生成，发挥肾脏保护作用。慢性缺氧参与 DN 进展，SGLT-2i 能降低钠重吸收时肾小管上皮细胞钠钾泵的活性，改善肾组织氧合[25]。SGLT-2i 能通过抑制葡萄糖重吸收，降低晚期糖基化终末产物（advanced glycation end product，AGE）、活性氧（reactive oxygen species，ROS）产生，以及 RAAS 的激活，这些因素共同减少核因子 -κB 和激活蛋白（activator protein，AP）-1 介导的促炎通路的激活，从而减弱肾氧化应激、炎症及纤维化[26—27]。

SGLT-2i 还能增加酮体 β- 羟基丁酸酯的产生，酮体是线粒体中产生三磷酸腺苷的替代燃料，有助减轻炎症、氧化应激和纤维化[28]。在高糖条件下培养的人肾近端小管上皮细胞中，恩格列净还通过提高线粒体融合和分裂蛋白表达，增强自噬来逆转线粒体功能[29]。研究显示，SGLT2 也表达于足细胞，在肥胖 DM 模型小鼠中，恩格列净激活足细胞自噬，逆转足细胞脱落和死亡，从而减少蛋白尿[30—31]。此外，无论肾功能正常与否，SGLT-2i 都能促进 DM 患者红细胞生成[32]，其能通过减弱肾小管间质糖毒性，恢复肾产生促红细胞生成素（erythropoietin，EPO）细胞功能并增加 EPO 分泌，从而纠正贫血（anemia）[33]。SGLT-2i 还可抑制铁调素水平，在不影响铁转运蛋白基础上，刺激红细胞生成[34]。上述作用有望减少缺氧应激，长期或能会预防或减缓 DN 进展。

2 临床研究

SGLT-2i 最初作为一种新型非胰岛素依赖性降糖药物问世，多项临床研究表明，其对 DN 进展和心肾不良事件具有防治作用。

2.1 肾脏保护作用

近年几项大型国际临床试验表明，SGLT-2i 可显著改善 DN 肾脏预后，延缓 DN 进展及 ESRD 发生，且肾脏保护作用与降糖作用无关。

CREDENCE 研究是首个观察 DN 肾脏结局的随机、双盲、安慰剂对照的大型临床试验[35]。中期分析时提前达到预设终点，即卡格列净（canagliflozin）显著降低肾脏复合硬终点发生风险达 30%。后分析发现，卡格列净对不同血糖水平的患者均可获得明显肾脏硬终点收益，提示肾脏获益独立于降糖作用，其中包括 GFR 估算值 30 ～ 45 ml/（min·1.73 m^2）的患者，卡格列净肾脏获益在不同 GFR 水平保持一致，且 GFR 水平较低的亚组中肾脏绝对获益更大[36]。

DAPA- 慢性肾脏病（chronic kidney disease，CKD）研究是针对 SGLT-2i 肾脏结局的一项大型随机、双盲、安慰剂对照试验[37—39]。结果显示，达格列净（dapagliflozin）较安慰剂能显著降低主要终点风险，且无关肾功能水平及 DM，达格列净获益均一致。尽管纳入患者 GFR 估算值≥ 25 ml/（min·1.73 m^2），但安全性与安慰剂相似。达格列净未增加肾脏相关不良事件、血容量不足、截肢以及骨折等严重不良事件的发生风险，特别是在非 T2DM 患者中未增加严重低血糖风险，良好的安全性进一步使达格列净被纳入 CKD 标准治疗方案成为可能。

DECLARE TIMI 研究是以心血管事件为主要终点，肾脏复合终点为次要终点的大型临床试验[40]。结果表明，达格列净能显著改善尿白蛋白转归，降低肾脏终点风险 47%。后分析发现，达格列净可显

著降低 GFR 水平快速下降的发生率，且不同年龄、病程、HbA1c 及基线肾功能情况，以及是否合并高血压、是否接受 ACEI/ARB 治疗，其降低 GFR 水平快速下降发生率的获益趋势均保持一致。提示对于肾功能基本正常的 T2DM 患者，达格列净仍可有效降低其肾脏事件发生风险。

VERTIS CV 研究同样也是一项以心血管事件为主要终点的大型临床试验 [41—42]。结果显示，恩格列净能显著降低肾脏复合终点风险，包括 GFR 水平持续下降 40%、长期肾替代治疗或因肾脏原因死亡，降低尿蛋白 - 肌酐比值（urinary protein-creatinine ratio，UACR），提示恩格列净具有较好的肾脏保护作用。

SGLT-2i 对肾脏的保护作用，也得到了更复杂的真实世界观察研究的证实。新近多项真实世界研究均证实 SGLT-2i 可显著降低如 GFR 估算值持续降低≥ 50%、ESRD、透析时间≥ 30 d 或肾移植等复合肾脏事件的发生风险 [43]，且无论是否合并蛋白尿，SGLT-2i 均能延缓 GFR 水平下降 [44]，这种作用在中晚期 CKD 中更明显 [45]。

另外的 meta 分析结果亦显示了 SGLT-2i 卓越的肾脏保护作用，SGLT-2i 使 T2DM 患者肾脏疾病进展风险下降 45%[46]，减缓蛋白尿进展及 GFR 水平下降，降低如急性肾损伤（acute kidney injury，AKI）、肾移植以及死亡的发生风险 [47—48]。即使在 GFR 估算值＞ 90 ml/（min·1.73 m^2）的患者中，SGLT-2i 亦能降低不良肾功能转归的发生率，提示这些药物在整个 DN 早中期过程中均可发挥有益作用 [49]。

2.2 心血管保护作用

心血管事件是影响和威胁 DN 预后的重要原因，多项针对 SGLT-2i 对心血管结局影响的研究均得到心血管和肾脏硬终点事件阳性结果。上述临床试验中，学者同样也观察到了 SGLT-2i 对心血管的保护作用。DECLARE TIMI 研究以心血管结局为主要终点，其结果显示，达格列净能显著降低心血管死亡或因心力衰竭（heart failure，HF）住院的主要复合风险 [40]。CREDENCE 研究显示，卡格列净可将如心血管死亡、心肌梗死（myocardial infarction）或卒中（stroke）主要心血管事件发生风险降低 20%，因 HF 住院风险降低 39%[35]。DAPA-CKD 研究中达格列净能显著降低心血管复合终点（心血管原因死亡或因 HF 住院）风险 [39]。另一项以心血管事件为主要终点的 DAPA-HF 试验结果显示，达格列净对心血管死亡、因 HF 住院或因 HF 紧急就诊的主要终点具有改善作用，T2DM 和非 T2DM 的患者相对风险分别降低 25% 和 27%[49—50]，提示达格列净可改善心血管预后，伴或不伴 DM 均可获益。在 VERTIS CV 研究结果显示，恩格列净组较安慰剂组因 HF 住院风险降低 30%[42]。另外安全性方面，未出现明显坏疽（gangrene）、AKI、低血容量症（hypovolaemia）、骨折或症状性低血糖，提示心血管安全性良好。

2.3 对 1 型 DM（diabetes mellitus type 1，T1DM）性 DN 的作用

虽然 SGLT-2i 显示出对 T1DM 患者 HbA1c、体质量、血压和 UACR 的改善，但并未观察到对 GFR 的影响。研究也报告了 SGLT-2i 剂量依赖性的 DM 酮症酸中毒（diabetic ketoacidosis，DKA）风险，尤其是胰岛素泵使用者 [51—54]。真实世界数据亦显示，虽然尚无 SGLT-2i 用于治疗 T1DM 引发严重低血糖事件的报告，但其他不良事件发生率为 28.6%，其中泌尿生殖系统感染占 22.6%，酮症（ketosis）发作占 2.5%，DKA 占 3.5%[55]。这些安全性上的因素，限制了 SGLT-2i 在 T1DM 患者中的广泛应用，在未来仍需继续评估药物风险和益处。

3 安全性

SGLT-2i 不良反应包括生殖泌尿系统感染、DKA、骨折及下肢截肢等 [56]。SGLT-2i 所致 DKA 发病率为 1.6‰ ～ 7.6‰ 例，且可能发生在血糖水平正常的患者中，会导致延误诊治。DKA 的危险因素包括营养不良、感染、体质量减轻、呕吐及胰岛素剂量失衡等。SGLT-2i 通过直接和间接作用，刺激脂肪分解、肝脏酮生成和胰岛素生成减少，从而增加酮储存和酮血症（acetonemia），增加 DKA 发生风险 [12]。此外，SGLT-2i 引起的肾内酮类再吸收增加

和低血容量亦会增加这种风险。

SGLT-2i 另一主要不良反应是生殖泌尿系统感染。由于 SGLT-2i 会增加尿糖浓度，这为细菌和真菌的生长提供了良好环境，生殖器和尿路感染（urinary tract infection，UTI）发生率增加[57]。但近期研究显示，大多数患者服用 SGLT-2i 后并未发生 UTI，且引发肾盂肾炎（pyelonephritis）或上 UTI 的风险较小[58]。

其他不良反应如下。如 CANVAS 研究中，观察到了骨折和下肢截肢发生风险增加，学者倾向认为，该研究截肢相关风险仅为机会性发现[59]。DECLARE[35]、CREDENCE[40] 及其他大样本研究[60]，均未观察到此类不良反应风险增加。此外，SGLT-2i 易增加脱水和跌倒风险，故在给老年人开处方时需谨慎，在与 RAAS 抑制剂或利尿剂联用前应对患者进行评估，在低血容量情况下停用，以免肾功能持续恶化。

4 指南更新

SGLT-2i 因卓越的疗效及良好的安全性，以及降糖作用之外的心肾保护作用，推动美国 FDA 关于卡格列净说明书及 DN 各大权威指南的更新，而治疗策略也终将发生变化。

2019 年开始，美国糖尿病协会（American Diabetes Association，ADA）在指南中更新了降糖药物治疗路径，以动脉粥样硬化性心血管疾病（atherosclerotic cardiovascular disease，ASCVD）、HF 或 CKD 为主的 T2DM 患者无需考虑血糖达标情况，优先推荐具有心肾获益证据的 SGLT-2i 等降糖药物；2022 年，ADA 指南降低了启动 SGLT-2i 治疗 DM 合并 CKD 的 GFR 估算值阈值，推荐 UACR ≥ 300 mg/g 且 GFR 估算值≥ 25 ml/（min·1.73 m^2）时使用 SGLT-2i，以延缓 CKD 进展，减少心血管事件[61—63]。欧洲心脏病学会 / 欧洲糖尿病研究协会共识同样也推荐 SGLT-2i 作为 T2DM 合并 CKD 患者的优选降糖药物[64]。

2020 年，《中国成人 2 型糖尿病合并心肾疾病患者降糖药物临床应用专家共识》[65] 也将 SGLT-2i 列为 T2DM 合并 ASCVD 或心血管风险极高危、HF 或 CKD 的优选推荐。《中国糖尿病肾脏病防治指南（2021 年版）》[66] 也指出，确诊 DN 的 T2DM 患者，无论血糖是否达标，若 GFR 估算值≥ 45 ml/（min·1.73 m^2），均推荐使用 SGLT-2i 以延缓疾病进展。《糖尿病肾脏疾病临床诊疗中国指南（2021 版）》[67] 指出，SGLT-2i 能够降低尿蛋白水平，延缓疾病进展，若 DN 患者使用二甲双胍（metformine）后血糖不达标，推荐优选 SGLT-2i。

同时指南指出，达格列净、恩格列净及卡格列净均可用于 GFR 估算值≥ 45 ml/（min·1.73 m^2）的患者，但 SGLT-2i 的降糖作用随肾功能减退而下降[61,63,67]。

5 结语

综上，SGLT-2i 作为降糖领域的新型药物，可为 DN 患者带来广泛的心肾获益。该发现给科研人员提供了新的研究方向，也给广大的 DN 甚至非 DN 的 CKD 患者提供了新的治疗方案。目前，仍有多项 SGLT-2i 在心、肾、代谢领域的临床试验正在进行中，将进一步为临床提供线索和证据，确保最大程度的治疗获益。

参考文献：

[1] Cheng HT, Xu X, Lim PS, *et al*. Worldwide epidemiology of diabetes-related end-stage renal disease, 2000—2015[J]. Diabetes Care, 2021. 44(1): 89-97.

[2] Huang W, Chen YY, Li ZQ, *et al*. Recent advances in the emerging therapeutic strategies for diabetic kidney diseases[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(18): 10882.

[3] Barrera-Chimal J, Lima-Posada I, Bakris GL, *et al*. Mineralocorticoid receptor antagonists in diabetic kidney disease-mechanistic and therapeutic effects[J]. Nat Rev Nephrol, 2022, 18(1): 56-70.

[4] Shao S, Zhang X, Xu Q, *et al*. Emerging roles of glucagon like peptide-1 in the management of autoimmune diseases and diabetes-associated comorbidities[J]. Pharmacol Ther, 2022, 239: 108270.

[5] Wilcox CS. Antihypertensive and renal mechanisms of SGLT2(sodium-glucose linked transporter 2) inhibitors[J]. Hypertension, 2020, 75(4): 894-901.

[6] Thomas MC, Cherney DZI. The actions of SGLT2 inhibitors on metabolism, renal function and blood pressure[J]. Diabetologia, 2018, 61(10): 2098-2107.

[7] Vallon V, Thomson SC. Targeting renal glucose reabsorption to treat hyperglycaemia: the pleiotropic effects of SGLT2 inhibition[J]. Diabetologia, 2017, 60(2): 215-225.

[8] Vaduganathan M, Inzucchi SE, Sattar N, *et al*. Effects of empagliflozin on insulin initiation or intensification in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease: findings from the EMPA-REG outcome trial[J]. Diabetes Obes Metab, 2021, 23(12): 2775-2784.

[9] Hu S, Lin C, Cai X, *et al*. The urinary glucose excretion by sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor in patients with different levels of renal function: a systematic review and meta-analysis[J]. Front Endocrinol(Lausanne), 2022, 12: 814074.

[10] Georgianos PI, Agarwal R. Ambulatory blood pressure reduction with SGLT-2 inhibitors: dose-response meta-analysis and comparative evaluation with low-dose hydrochlorothiazide[J]. Diabetes Care, 2019, 42(4): 693-700.

[11] Dimova R, Tankova T. Does SGLT2 inhibition affect sympathetic nerve activity in type 2 diabetes?[J]. Horm Metab Res, 2021, 53(2): 75-84.

[12] Salvatore T, Galiero R, Caturano A, *et al*. An overview of the cardiorenal protective mechanisms of SGLT2 inhibitors[J]. Int J Mol Sci, 2022. 23(7): 3651.

[13] Wang J, Chen Y, Xu W, *et al*. Effects of intensive blood pressure lowering on mortality and cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetic patients: a meta-analysis[J]. PLoS One, 2019, 14(4): e0215362.

[14] Wang H, Yang J, Chen X, *et al*. Effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor monotherapy on weight changes in patients with type 2 diabetes mellitus: a Bayesian network meta-analysis[J]. Clin Ther, 2019, 41(2): 322-334.

[15] Novikov A, Fu Y, Huang W, *et al*. SGLT2 inhibition and renal urate excretion: role of luminal glucose, GLUT9, and URAT1[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2019, 316(1): F173-F185.

[16] Calapkulu M, Cander S, Gul OO, *et al*. Lipid profile in type 2 diabetic patients with new dapagliflozin treatment; actual clinical experience data of six months retrospective lipid profile from single center[J]. Diabetes Metab Syndr, 2019, 13(2): 1031-1034.

[17] Szekeres Z, Toth K, Szabados E. The effects of SGLT2 inhibitors on lipid metabolism[J]. Metabolites, 2021, 11(2): 87.

[18] Sánchez-García A, Simental-Mendía M, Millán-Alanís JM, *et al*. Effect of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on lipid profile: a systematic review and meta-analysis of 48 randomized controlled trials[J]. Pharmacol Res, 2020, 160: 105068.

[19] Alicic RZ, Neumiller JJ, Johnson EJ, *et al*. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibition and diabetic kidney disease[J]. Diabetes, 2019, 68(2): 248-257.

[20] Kidokoro K, Cherney DZI, Bozovic A, *et al*. Evaluation of glomerular hemodynamic function by empagliflozin in diabetic mice using *in vivo* imaging[J]. Circulation, 2019, 140(4): 303-315.

[21] Silva Dos Santos D, Polidoro JZ, Borges-Júnior FA, *et al*. Cardioprotection conferred by sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors: a renal proximal tubule perspective[J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2020, 318(2): C328-C336.

[22] Burns KD, Cherney D. Renal angiotensinogen and sodium-glucose cotransporter-2 inhibition: insights from experimental diabetic kidney disease[J]. Am J Nephrol, 2019, 49(4): 328-330.

[23] Puglisi S, Rossini A, Poli R, *et al*. Effects of SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists on renin-angiotensin-aldosterone system[J]. Front Endocrinol(Lausanne), 2021, 12: 738848.

[24] Sawamura T, Karashima S, Nagase S, *et al*. Effect of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on aldosterone-to-renin ratio in diabetic patients with hypertension: a retrospective observational study[J]. Bio Med Central Endocr Disord, 2020, 20(1): 177.

[25] Hesp AC, Schaub JA, Prasad PV, *et al*. The role of renal hypoxia in the pathogenesis of diabetic kidney disease: a promising target for newer renoprotective agents including SGLT2 inhibitors?[J]. Kidney Int, 2020, 98(3): 579-589.

[26] Ravindran S, Munusamy S. Renoprotective mechanisms of sodium-glucose co-transporter 2(SGLT2) inhibitors against the progression of diabetic kidney disease[J]. J Cell Physiol, 2022, 237(2): 1182-1205.

[27] Inoue MK, Matsunaga Y, Nakatsu Y, *et al*. Possible involvement of normalized Pin1 expression level and AMPK activation in the molecular mechanisms underlying renal protective effects of SGLT2 inhibitors in mice[J]. Diabetol Metab Syndr, 2019, 11: 57.

[28] Hattori Y. Beneficial effects on kidney during treatment with sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors: proposed role of

ketone utilization[J]. Heart Fail Rev, 2021, 26(4): 947-952.

[29] Lee YH, Kim SH, Kang JM, *et al*. Empagliflozin attenuates diabetic tubulopathy by improving mitochondrial fragmentation and autophagy[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2019, 317(4): F767-F780.

[30] Korbut AI, Taskaeva IS, Bgatova NP, *et al*. SGLT2 inhibitor empagliflozin and DPP4 inhibitor linagliptin reactivate glomerular autophagy in db/db mice, a model of type 2 diabetes[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(8): 2987.

[31] Cassis P, Locatelli M, Cerullo D, *et al*. SGLT2 inhibitor dapagliflozin limits podocyte damage in proteinuric nondiabetic nephropathy[J]. JCI Insight, 2018, 3(15): e98720.

[32] Maruyama T, Takashima H, Oguma H, *et al*. Canagliflozin improves erythropoiesis in diabetes patients with anemia of chronic kidney disease[J]. Diabetes Technol Ther, 2019, 21(12): 713-720.

[33] Sano M, Goto S. Possible mechanism of hematocrit elevation by sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and associated beneficial renal and cardiovascular effects[J]. Circulation, 2019, 139(17): 1985-1987.

[34] Ghanim H, Abuaysheh S, Hejna J, *et al*. Dapagliflozin suppresses hepcidin and increases erythropoiesis[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2020, 105(4): dgaa057.

[35] Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, *et al*. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy[J]. N Engl J Med, 2019, 380(24): 2295-2306.

[36] Jardine MJ, Zhou Z, Mahaffey KW, *et al*. Renal, cardiovascular, and safety outcomes of canagliflozin by baseline kidney function: a secondary analysis of the CREDENCE randomized trial[J]. J Am Soc Nephrol, 2020, 31(5): 1128-1139.

[37] Heerspink HJL, Stefansson BV, Chertow GM, *et al*. Rationale and protocol of the dapagliflozin and prevention of adverse outcomes in chronic kidney disease (DAPA-CKD) randomized controlled trial[J]. Nephrol Dial Transplant, 2020, 35(2): 274-282.

[38] Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, *et al*. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease[J]. N Engl J Med, 2020, 383(15): 1436-1446.

[39] Wheeler DC, Stefansson BV, Batiushin M, *et al*. The dapagliflozin and prevention of adverse outcomes in chronic kidney disease (DAPA-CKD) trial: baseline characteristics[J]. Nephrol Dial Transplant, 2020, 35(10): 1700-1711.

[40] 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.

[41] Cherney DZI, Charbonnel B, Cosentino F, *et al*. Effects of ertugliflozin on kidney composite outcomes, renal function and albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus: an analysis from the randomised VERTIS CV trial[J]. Diabetologia, 2021, 64(6): 1256-1267.

[42] Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, *et al*. Cardiovascular outcomes with ertugliflozin in type 2 diabetes[J]. N Engl J Med, 2020, 383(15): 1425-1435.

[43] Heerspink HJL, Karasik A, Thuresson M, *et al*. Kidney outcomes associated with use of SGLT2 inhibitors in real-world clinical practice (CVD-REAL 3): a multinational observational cohort study[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2020, 8(1): 27-35.

[44] Nagasu H, Yano Y, Kanegae H, *et al*. Kidney outcomes associated with SGLT2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs in real-world clinical practice: the Japan chronic kidney disease database[J]. Diabetes Care, 2021, 44(11): 2542-2551.

[45] Liu AYL, Low S, Yeoh E, *et al*. A real-world study on SGLT2 inhibitors and diabetic kidney disease progression[J]. Clin Kidney J, 2022, 15(7): 1403-1414.

[46] Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, *et al*. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials[J]. Lancet, 2019, 393(10166): 31-39.

[47] Neuen BL, Young T, Heerspink HJL, *et al*. SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2019, 7(11): 845-854.

[48] Wang C, Zhou Y, Kong Z, *et al*. The renoprotective effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors versus placebo in patients with type 2 diabetes with or without prevalent kidney disease: a systematic review and meta-analysis[J]. Diabetes Obes Metab, 2019, 21(4): 1018-1026.

[49] Petrie MC, Verma S, Docherty KF, *et al*. Effect of dapagliflozin on worsening heart failure and cardiovascular death in patients with heart failure with and without diabetes[J]. J Am Med Assoc, 2020, 323(14): 1353-1368.

[50] Mcmurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, *et al*. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction[J].

N Engl J Med, 2019, 381(21): 1995-2008.

[51] Snaith JR, Holmes-Walker DJ, Greenfield JR. Reducing type 1 diabetes mortality: role for adjunctive therapies?[J]. Trends Endocrinol Metab, 2020, 31(2): 150-164.

[52] Danne T, Garg S, Peters AL, *et al*. International consensus on risk management of diabetic ketoacidosis in patients with type 1 diabetes treated with sodium-glucose cotransporter (SGLT) inhibitors[J]. Diabetes Care, 2019, 42(6): 1147-1154.

[53] Groop PH, Dandona P, Phillip M, *et al*. Effect of dapagliflozin as an adjunct to insulin over 52 weeks in individuals with type 1 diabetes: post-hoc renal analysis of the DEPICT randomised controlled trials[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2020, 8(10): 845-854.

[54] Taylor SI, Blau JE, Rother KI, *et al*. SGLT2 inhibitors as adjunctive therapy for type 1 diabetes: balancing benefits and risks[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2019, 7(12): 949-958.

[55] Palanca A, Van Nes F, Pardo F, *et al*. Real-world evidence of efficacy and safety of SGLT2 inhibitors as adjunctive therapy in adults with type 1 diabetes: a European two-center experience[J]. Diabetes Care, 2022, 45(3): 650-658.

[56] Pelletier R, Ng K, Alkabbani W, *et al*. Adverse events associated with sodium glucose co-transporter 2 inhibitors: an overview of quantitative systematic reviews[J]. Ther Adv Drug Saf, 2021, 12: 2042098621989134.

[57] Garofalo C, Borrelli S, Liberti ME, *et al*. SGLT2 inhibitors: nephroprotective efficacy and side effects[J]. Medicina (Kaunas), 2019. 55(6): 268.

[58] Kamei J, Yamamoto S. Complicated urinary tract infections with diabetes mellitus[J]. J Infect Chemother, 2021, 27(8): 1131-1136.

[59] Arnott C, Huang Y, Neuen BL, *et al*. The effect of canagliflozin on amputation risk in the CANVAS program and the CREDENCE trial[J]. Diabetes Obes Metab, 2020, 22(10): 1753-1766.

[60] Chang HY, Singh S, Mansour O, *et al*. Association between sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and lower extremity amputation among patients with type 2 diabetes[J]. J Am Med Assoc Intern Med, 2018, 178(9): 1190-1198.

[61] American Diabetes Association. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of medical care in diabetes-2020[J]. Diabetes Care, 2020, 43(Suppl 1): S98-S202.

[62] American Diabetes Association Professional Practice Committee. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of medical care in diabetes-2022[J]. Diabetes Care, 2022, 45(Suppl 1): S125-S143.

[63] American Diabetes Association. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of medical care in diabetes-2019[J]. Diabetes Care, 2019, 42(Suppl 1): S90-S138.

[64] Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, *et al*. 2019 ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD[J]. Eur Heart J, 2020, 41(2): 255-323.

[65] 中华医学会糖尿病学分会, 中华医学会内分泌学分会. 中国成人2型糖尿病合并心肾疾病患者降糖药物临床应用专家共识[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2020, 36(6): 458-468.

[66] 中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组. 中国糖尿病肾脏病防治指南(2021年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(8): 762-784.

[67] 中华医学会肾脏病学分会专家组. 糖尿病肾脏疾病临床诊疗中国指南[J]. 中华肾脏病杂志, 2021, 37(3): 255-304.

(编辑：虞 瑛)