

· 综述 ·

## 新一代钠-葡萄糖共转运体-2 抑制剂艾托格列净 在糖尿病及特殊人群中的治疗价值

程 钱, 邹舒鹏, 孙明辉

(华中科技大学同济医学院附属同济医院药学部, 武汉 430030)

**[摘要]** 作为新一代钠-葡萄糖共转运体-2 抑制剂,艾托格列净(ertugliflozin, ERT)分子结构更加稳定、半衰期更长、降糖效果显著、耐受性良好且具有独立于降糖作用的心血管保护作用,在国内外均被推荐用作治疗2型糖尿病( $T_2DM$ )合并动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)的优先选择。此外,ERT对 $T_2DM$ 患者的体重具有确切的控制效果,因此,ERT在 $T_2DM$ 合并肥胖的患者中也具有一定使用价值。但在 $T_2DM$ 合并肾功能不全患者中,ERT的安全性较低,不推荐使用。

**[关键词]** 艾托格列净;2型糖尿病;钠-葡萄糖共转运体-2抑制剂;特殊人群

**[中图分类号]** R977.6 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)11-1099-09

## Clinical therapeutic value of a new generation of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor ertugliflozin in patients with diabetes and special populations

CHENG Qian, ZOU Shu-peng, SUN Ming-hui

(Department of Pharmacy, Tongji Hospital Affiliated to Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China)

**[Abstract]** As the latest generation of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT2i), ertugliflozin (ERT) has stable molecular structure, long half-life, significant hypoglycemic effect and good tolerance. It also has the protective effect of heart independent of its hypoglycemic activity. It is recommended as a priority treatment for the patients with type 2 diabetes mellitus ( $T_2DM$ ) complicated with atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) in China and abroad. In addition, ERT has a concrete effect on controlling the body weight of  $T_2DM$  patients, thus also has the value in the treatment of  $T_2DM$  patients with obesity. However, ERT is not recommended to be used in those  $T_2DM$  patients with renal insufficiency due to low safety profile.

**[Key words]** ertugliflozin; type 2 diabetes mellitus; sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors; special populations

2021年,全球约有5.37亿人患有糖尿病(包括确诊或未确诊),随着患病率逐年增加,国际糖尿病联盟(International Diabetes Federation, IDF)预计到2045年,这一数字将增长46%,达到7.83亿<sup>[1]</sup>。我国是糖尿病患者数量最多的国家,患病人数近1.3

亿,其中超半数治疗不达标<sup>[2]</sup>。根据《中国居民营养与慢性病状况报告2020年》数据显示,20岁以上糖尿病患者已达1.14亿例,糖尿病患病率已从1980年的0.67%升至近几年的11.9%,约占全球糖尿病患者总数的1/4,其中90%~95%属于2型糖尿病( $T_2DM$ )<sup>[3-5]</sup>。第4次全国流行病学调查报告显示<sup>[2]</sup>:我国总体糖尿病知晓率、治疗率、血糖达标率分别为43.3%,49.0%,49.4%,均不足50%;农村地区则分别为38.0%,45.5%,47.4%。我国

**[作者简介]** 程钱,男,硕士,主管药师,研究方向:临床药学。  
E-mail:chengq\_0713@163.com。

**[通讯作者]** 孙明辉,男,副主任药师,硕士生导师,研究方向:医院药学和药剂学。E-mail:smh007@163.com。

糖尿病防治任务艰巨,尤其是在农村地区。一项血糖水平-心血管事件发生风险的相关性研究显示<sup>[6]</sup>:当糖化血红蛋白(HbA1c) > 7.0%,HbA1c 每增加1%,大血管事件死亡风险增加38%;当HbA1c > 6.5%,HbA1c 每增加1%,微血管死亡风险增加40%,因此,血糖控制对于降低糖尿病死亡风险至关重要。

钠-葡萄糖共转运体-2 抑制剂(sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors, SGLT2i)作为治疗 T<sub>2</sub>DM 的新药之一<sup>[7]</sup>,可以单用也可以和其他降糖药物联用<sup>[8]</sup>。美国糖尿病协会(American Diabetes Association, ADA)《糖尿病分类和诊断指南》2021 年版<sup>[9]</sup>、英国医学期刊(British Medical Journal, BMJ)和《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》<sup>[10]</sup>均推荐将其用作治疗 T<sub>2</sub>DM 合并动脉粥样硬化性心血管疾病(atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)的优先选择。艾托格列净(ertugliflozin, ERT)作为最新一代 SGLT2i,目前已在美国、欧盟、日本、中国(2020 年上市)等国家和地区上市<sup>[11-12]</sup>,是 ERT 和 L-焦谷氨酸按 1:1 组成的共晶化合物(结构式见图 1)。本文以循证证据为依据,对 ERT 的疗效及其在特殊人群中的治疗价值进行综述。

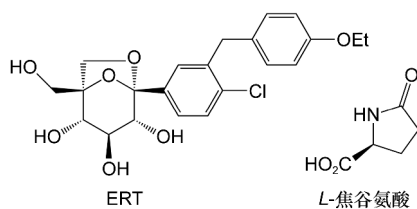


图 1 化学结构式

## 1 ERT 的降糖机制

正常情况下肾脏对葡萄糖的重吸收约为  $180 \text{ g} \cdot \text{d}^{-1}$ ,而 SGLT2 作为负责将葡萄糖从肾小球滤液中重吸收回体循环的主要转运蛋白,其 mRNA 在肾脏中高度表达,其中超过 90% 的葡萄糖在近端肾小管 S1 段通过 SGLT2 被重吸收,不到 10% 的葡萄糖在近端肾小管 S2 和 S3 段通过 SGLT1 被重吸收<sup>[4]</sup>,ERT 作为 SGLT2i 可以使肾脏对葡萄糖的重吸收降低到  $120 \text{ g} \cdot \text{d}^{-1}$ ,从而使血糖水平下降,同时,尿糖的排泄从  $0.5 \text{ g} \cdot \text{d}^{-1}$  上升到  $60 \sim 70 \text{ g} \cdot \text{d}^{-1}$ 。而且,这种降糖作用是独立于胰岛素之外的,不受胰岛细胞功能影响<sup>[13]</sup>。

此外,ERT 诱导糖尿这一结果,可以减轻葡萄糖毒性,从而改善外周胰岛  $\beta$  细胞的分泌功能和对外胰岛素的敏感性,进而导致血糖浓度进一步降低<sup>[14]</sup>,ERT 降糖机制见图 2。

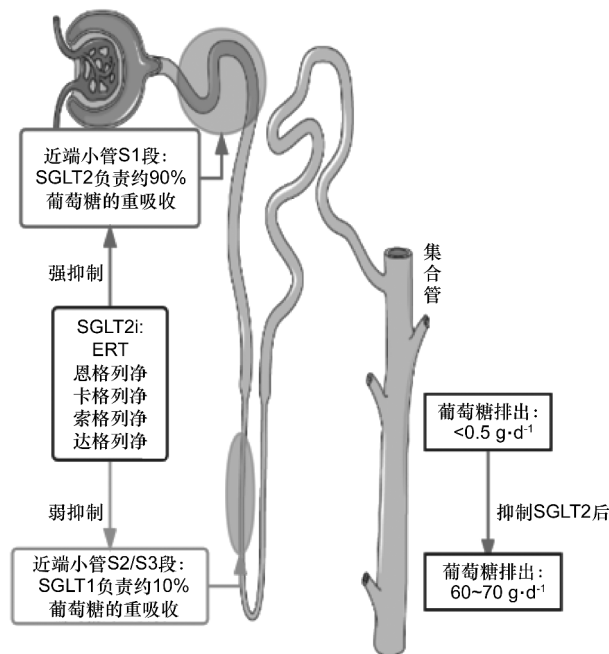


图 2 ERT 降糖机制

## 2 ERT 在同类 SGLT2 中的优势

### 2.1 对 SGLT2 的高选择性

ERT 对 SGLT2 的选择性(对 SGLT2 的选择性 =  $\text{IC}_{50} \text{ B} / \text{IC}_{50} \text{ A}$ )仅次于恩格列净,但在所有的 SGLT2i 中,ERT 对 SGLT2 的  $\text{IC}_{50}$  最小,仅为  $0.9 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ,这一数据和 ERT 的推荐起始剂量最低( $5 \text{ mg}, qd$ )相吻合。因此,ERT 对 SGLT2 具有非常高的抑制效能和选择性(见表 1),这一特点也能为其更好地发挥降糖作用<sup>[14]</sup>。

表 1 不同 SGLT 抑制剂抑制效能

药品名称	SGLT2	SGLT1	$\text{IC}_{50} \text{ B} / \text{IC}_{50} \text{ A}$
	$\text{IC}_{50} \text{ A} / \text{nmol} \cdot \text{L}^{-1}$	$\text{IC}_{50} \text{ B} / \text{nmol} \cdot \text{L}^{-1}$	
恩格列净( empagliflozin )	3.1	8 300	2 677.4
ERT	0.9	1 960	2 177.8
达格列净( dapagliflozin )	1.2	1 400	1 166.7
卡格列净( canagliflozin )	2.7	710	263.0
索格列净( sotagliflozin )	1.8	36	20.0
根皮苷( phlorizin )	2 800	4 200	1.5

## 2.2 药动学(PK)/药效学(PD)优势

ERT的生物利用度在所有SGLT2i中最高(100%),半衰期( $t_{1/2}$ )最长(16.6 h),且其血药浓度达峰时间( $T_{max}$ )最短(1 h),均优于其他SGLT2i,主要通过肝脏代谢,代谢产物无药理活性,34%的ERT以原形从粪便中排出,不到2%的ERT以原形从尿液中排出(见表2)。

表2 不同SGLT抑制剂PK/PD参数

PK/PD参数	恩格列净	卡格列净	达格列净	ERT
$T_{max}/h$	1.5	1~2	2	1
$t_{1/2}/h$	12.4	10.6~13.1	12.9	16.6
生物利用度/%	—	65	78	100
推荐起始剂量	10 mg, qd	100 mg, qd	5 mg, qd	5 mg, qd

### 2.2.1 吸收

按qd给药,在4~6 d后达到稳态浓度。按5 mg, qd给药: $C_{max} = 81.3 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ ,  $AUC = 398 \text{ ng}\cdot\text{h}\cdot\text{mL}^{-1}$ ;按15 mg, qd给药: $C_{max} = 268 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ ,  $AUC = 1\ 193 \text{ ng}\cdot\text{h}\cdot\text{mL}^{-1}$ [8,11]。ERT的血药浓度在单剂量(0.5~300 mg)和多剂量(1~100 mg)给药中均随给药量成比例增加[15]。空腹单剂量口服ERT 5 mg/15 mg,吸收迅速, $T_{max} \approx 1 \text{ h}$ (中值),餐后单剂量口服ERT 5 mg/15 mg, $T_{max} \approx 2 \text{ h}$ ,而 $C_{max}$ 下降了29%,但AUC改变不显著。口服ERT 15 mg后,绝对生物利用度 $\approx 100\%$ [16]。

### 2.2.2 分布

ERT稳态分布体积 $V_d = 85.5 \text{ L}$ ,蛋白结合率为93.6%,蛋白结合率无浓度依赖性,即与ERT血浆浓

度无关。肝肾不全对其蛋白结合率无明显影响[8]。

### 2.2.3 代谢

大部分(86%)ERT在肝脏中通过尿苷二磷酸葡萄糖醛酸基转移酶(UDP-glucuronosyltransferase, UGT)的同工酶UGT1A9和UGT2B4/2B7介导的O-葡萄糖醛酸化,这是其代谢的主要途径,生成ERT-4- $\beta$ -O-葡萄糖苷酸、ERT-3- $\beta$ -O-葡萄糖苷酸2种代谢产物[17],这2种代谢产物并没有药理活性;同时,少量(12%)ERT经细胞色素P450(CYP450)氧化代谢[8,15-16],其中85%~100%通过同工酶CYP3A4代谢,0~10%通过同工酶CYP3A5代谢,0~4%通过同工酶CYP2C8代谢[14,18]。

### 2.2.4 排泄

健康人群中,不到2%的ERT以原形从尿液中排出[15],34%的ERT以原形从粪便中排出,通过 $^{14}\text{C}$ 标记跟踪发现,大约40.9%的代谢物从粪便中排出,50.2%的代谢物从尿液中排出;在患有T<sub>2</sub>DM且肾功能正常的人群中,静脉给药100  $\mu\text{g}$ , $t_{1/2} \approx 16.6 \text{ h}$ ,血浆清除率(CL) $\approx 11.2 \text{ L}\cdot\text{h}^{-1}$ [8,19]。

## 3 ERT的有效性和安全性循证证据

### 3.1 ERT对T<sub>2</sub>DM患者血糖控制作用确切

在数项临床试验中观察到:对于一般性T<sub>2</sub>DM、T<sub>2</sub>DM合并ASCVD、不同种族人群(西班牙/拉丁美洲[20]、东亚/东南亚[21]、不同肤色[22])的T<sub>2</sub>DM,ERT均表现出显著的降糖活性,而这一作用得益于其通过抑制SGLT2来减少肾脏对葡萄糖的重吸收、增加尿糖排泄的作用机制。截至目前关于ERT的Ⅲ期临床试验有9项,见表3。

表3 ERTⅢ期临床试验汇总

试验名称	注册号	起始时间 /年.月.日	受试者 人数	受试者特征	治疗时长 /周	曾接受治疗	治疗方案
VERTIS MONO	NCT01958671	2013.10.09— 2016.07.28	461	T <sub>2</sub> DM	26+26	锻炼和饮食控制	ERT-5 mg ERT-15 mg A阶段:安慰剂 B阶段:MET
VERTIS-CV	NCT01986881	2013.11.04— 2019.12.27	8 246	T <sub>2</sub> DM合并ASCVD	316	其他降糖药物	ERT-5 mg ERT-15 mg 安慰剂
VERTIS RENAL	NCT01986855	2013.12.02— 2016.09.28	468	T <sub>2</sub> DM合并CKD	26+26	MET、胰岛素和(或)磺酰脲类	ERT-5 mg ERT-15 mg 安慰剂

试验名称	注册号	起始时间 /年.月.日	受试者 人数	受试者特征	治疗时长 /周	曾接受治疗	治疗方案
VERTIS MET	NCT02033889	2013.12.13— 2017.08.03	621	T <sub>2</sub> DM	104	其他降糖药物	ERT-5 mg ERT-15 mg A 阶段:安慰剂 B 阶段:GLI
VERTIS SU	NCT01999218	2013.12.16— 2017.04.18	1 325	T <sub>2</sub> DM	52	MET $\geq$ 1 500 mg·d <sup>-1</sup>	ERT-5 mg ERT-15 mg GLI:1~8 mg
VERTIS SITA2	NCT02036515	2014.03.12— 2016.06.06	464	T <sub>2</sub> DM	26+26	MET $\geq$ 1 500 mg·d <sup>-1</sup> + SIT $\geq$ 100 mg·d <sup>-1</sup>	ERT-5 mg ERT-15 mg 安慰剂
VERTIS FACTORIAL	NCT02099110	2014.04.22— 2016.05.26	1233	T <sub>2</sub> DM	26+26	MET $\geq$ 1 500 mg·d <sup>-1</sup>	ERT-5 mg ERT-15 mg SIT-100 mg ERT-5 mg + SIT-100 mg ERT-15 mg + SIT-100 mg
VERTIS SITA	NCT02226003	2014.09.23— 2016.02.23	291	T <sub>2</sub> DM	26	锻炼和饮食控制	ERT-5 mg + SIT-100 mg ERT-15 mg + SIT-100 mg 安慰剂
VERTIS Asia	NCT02630706	2015.12.16— 2017.12.27	506	T <sub>2</sub> DM(亚洲)	26	MET $\geq$ 1 500 mg·d <sup>-1</sup>	ERT-5 mg ERT-15 mg 安慰剂

SIT:西格列汀;MET:二甲双胍;GLI:格列本脲;CKD:慢性肾病

### 3.1.1 VERTIS MONO(NCT01958671)

A 阶段(1~26周):461例由于锻炼、饮食控制不佳的 T<sub>2</sub>DM 患者被随机分为 ERT-5 mg 组、ERT-15 mg 组、对照组,经 ERT 单药治疗 26 周后,各组经对照组校正后的 HbA1c 最小二乘均数(LSM)变化值分别为 -0.99% 和 -1.16%, $P < 0.001$ 。

该项研究结果显示:ERT 单药治疗可对锻炼、饮食控制不佳的血糖进行有效控制<sup>[23]</sup>。

B 阶段(27~52周):从第 27 周开始,对照组进行二甲双胍单盲治疗,其余条件不变。在第 52 周,ERT-5 mg 和 ERT-15 mg 的 HbA1c 变化值分别为 -0.9% 和 -1.0%;HbA1c < 7.0% 的比例分别为 25.6% 和 28.5%。

结果表明:治疗 52 周后,ERT 能够改善血糖控制、降低体重(body weight, BW)和收缩压(systolic blood pressure, SBP)<sup>[24]</sup>。

### 3.1.2 VERTIS-CV(NCT01986881)<sup>[17]</sup>

该研究将 8 246 例 T<sub>2</sub>DM 合并 ASCVD 的患者随机分成 ERT-5 mg( $n = 2 752$ )、ERT-15 mg( $n = 2 747$ )、

对照组( $n = 2 747$ );其中 23.7% ( $n = 1 958$ ) 的患者有心力衰竭(heart failure, HF)患病史。

最终结果显示:ERT 不仅能降低首次心衰住院率(hospitalization for heart failure, HHF)的风险(HR = 0.70, 95% CI:0.54~0.90,  $P = 0.006$ ),而且可以减少 HHF 事件总数(RR = 0.70, 95% CI:0.56~0.87)和 HHF/CV 死亡总数(RR = 0.83, 95% CI:0.72~0.96)。

### 3.1.3 VERTIS RENAL(NCT01986855)

旨在研究 ERT 对 T<sub>2</sub>DM 合并慢性肾病 3 期(chronic kidney disease stage 3, CKD3)患者的疗效。该试验将 468 例受试者随机分成 ERT-5 mg 组( $n = 158$ )、ERT-15 mg 组( $n = 155$ )、对照组( $n = 154$ ),经过 26 周治疗,相对于对照组,ERT-5 mg 组、ERT-15 mg 组的 HbA1c 的 LSM 变化值(95% CI)分别为:-0.0(-0.2, 0.2) ( $P = 0.807$ ) 和 -0.2(-0.4, 0.1) ( $P = 0.155$ )。

尽管结果没有显示出 ERT 具有显著降糖疗效,但在降低 BW 和 SBP 方面,ERT 仍表现出一定药理

作用<sup>[25]</sup>。

### 3.1.4 VERTIS MET(NCT02033889)

该试验旨在研究 ERT 对二甲双胍单药控制不佳的 T<sub>2</sub>DM 患者的疗效。该研究将 621 例受试者随机分成 ERT-5 mg 组( $n = 207$ )、ERT-15 mg 组( $n = 205$ )、对照组( $n = 209$ ),治疗 104 周后,观察到 2 个试验组 HbA1c 的均值变化值(SE)分别为  $-0.6\%$  ( $0.08$ ) 和  $-0.9\%$  ( $0.08$ ),两者均  $P < 0.001$ ,且 HbA1c  $< 7.0\%$  ( $53 \text{ mmol} \cdot \text{mol}^{-1}$ ) 和  $< 6.5\%$  ( $48 \text{ mmol} \cdot \text{mol}^{-1}$ ) 的比例,ERT 组全程均高于对照组。

结果显示:ERT 对二甲双胍单药控制不佳的 T<sub>2</sub>DM 血糖水平具有改善作用<sup>[26]</sup>。

### 3.1.5 VERTIS SU(NCT01999218)

该试验旨在研究二甲双胍控制不佳的 T<sub>2</sub>DM 人群中,ERT 和格列本脲降糖疗效比较。该试验将 1 325 例二甲双胍服用量  $\geq 1 500 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$  且  $7.0\% \leq \text{HbA1c} \leq 9.0\%$  的患者随机分成 ERT-5 mg 组( $qd$ )、ERT-15 mg 组( $qd$ )、格列本脲组( $1 \sim 8 \text{ mg}, qd$ ),在第 52 周,ERT-5 mg 和 ERT-15 mg、格列本脲组的 HbA1c LSM 的变化值(95% CI)为  $-0.6\%$  ( $-0.7, -0.5$ ),  $-0.6\%$  ( $-0.6, -0.5$ ) 和  $-0.7\%$  ( $-0.8, -0.7\%$ ); 并且 ERT-15 mg 组和格列本脲组的 LSM 的差值为  $1.1 \text{ mmol} \cdot \text{mol}^{-1}$  ( $-0.2, 2.5$ ),符合 ERT-15 mg 疗效不劣于格列本脲组的预定界值 [ $3.3 \text{ mmol} \cdot \text{mol}^{-1}$  ( $0.3\%$ )]。

因此本研究认为,ERT-15 mg 在降低 T<sub>2</sub>DM 患者的 HbA1c 方面疗效不差于格列美脲<sup>[27]</sup>。

### 3.1.6 VERTIS SITA2(NCT02036515)

该试验旨在研究 ERT 对二甲双胍联用西格列汀控制不佳的 T<sub>2</sub>DM 的疗效。该试验纳入 464 例 T<sub>2</sub>DM 患者,这些患者均经过一段时间( $\geq 8$  周)二甲双胍( $\geq 1 500 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ )和西格列汀( $\geq 100 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ )联用治疗后仍无法有效控制血糖(HbA1c:  $7.0\% \sim 10.5\%$ ),随后被随机分成 ERT-5 mg 组、ERT-15 mg 组和对照组,经过 26 周治疗后,和基线的 HbA1c 水平相比,ERT-5 mg 组、ERT-15 mg 组分别下降了  $0.7\%$  ( $-7.5 \text{ mmol} \cdot \text{mol}^{-1}$ ) ( $P < 0.001$ )、 $0.8\%$  ( $-8.3 \text{ mmol} \cdot \text{mol}^{-1}$ ) ( $P < 0.001$ ),而且 ERT-5 mg 组、ERT-15 mg 组、对照组的 HbA1c  $< 7.0\%$  的比例分别为  $32.1\%$ 、 $39.9\%$  和  $17.0\%$ 。

相对于对照组,ERT 组在空腹血糖(FPG)、BW 和 SBP 等指标具有更显著的下降,对于二甲双胍联用西格列汀控制不佳的 T<sub>2</sub>DM 仍有持久的血糖控制

作用<sup>[28]</sup>。

### 3.1.7 VERTIS FACTORIAL (NCT02099110)

该试验旨在研究 ERT 和西格列汀联用对二甲双胍控制不良的 T<sub>2</sub>DM 患者的疗效。1 233 例受试者被随机分成 ERT-5 mg 组( $n = 250$ )、ERT-15 mg 组( $n = 248$ )、西格列汀  $100 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$  组( $n = 247$ )、ERT-5 mg/西格列汀  $100 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$  组( $n = 243$ )、ERT-15 mg/西格列汀  $100 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$  组( $n = 244$ ),经过 52 周治疗,相对于基线的 HbA1c 的 LSM 变化值为  $-1.0\%$ 、 $-1.1\%$ 、 $-1.1\%$ 、 $-1.5\%$ 、 $-1.5\%$ ,和 3 种单用治疗方案相比,2 种联合用药方案的 HbA1c 的下降值均  $P < 0.001$ ;各组 HbA1c  $< 7.0\%$  的比例分别为  $26.4\%$ 、 $31.9\%$ 、 $32.8\%$ 、 $52.3\%$  和  $49.2\%$ ;相对于单药治疗方案,联用方案的 FPG 也有显著下降。

结果显示:对于二甲双胍控制不良的 T<sub>2</sub>DM 患者,ERT 和西格列汀联用可能是一种疗效更好的治疗方案<sup>[29]</sup>。

### 3.1.8 VERTIS SITA(NCT02226003)

该研究旨在探讨 ERT 和西格列汀的联合用药对锻炼和饮食控制不佳的 T<sub>2</sub>DM 患者的疗效。291 例受试者被随机分成 ERT-5 mg/西格列汀  $100 \text{ mg}$  组、ERT-15 mg/西格列汀  $100 \text{ mg}$  组、对照组,经过 26 周治疗后,各组 HbA1c LSM 的变化值(95% CI)分别为  $-1.6\%$  ( $-1.8, -1.4$ )、 $-1.7\%$  ( $-1.9, -1.5$ ) 和  $-0.4\%$  ( $-0.7, -0.2$ ),2 个试验组均  $P < 0.001$ ,且 HbA1c  $< 7.0\%$  比例,ERT 组比对照组均要高。

结果表明:对于锻炼和饮食控制不佳的 T<sub>2</sub>DM 患者,ERT 和西格列汀联合用药是一种可行的治疗方案<sup>[30]</sup>。

### 3.1.9 VERTIS Asia(NCT02630706)

该试验旨在研究 ERT 对二甲双胍控制不良的亚洲 T<sub>2</sub>DM 患者的疗效。将 506 例受试者随机分成 ERT-5 mg 组、ERT-15 mg 组、对照组,经过 26 周治疗,ERT-5 mg/15 mg 组对对照组校正后的 HbA1c 的 LSM 变化值(95% CI)分别为:  $-0.8\%$  ( $-1.0, -0.6$ ) 和  $-0.7\%$  ( $-0.9, -0.5$ ),两者均  $P < 0.001$ ;且 ERT 显著降低受试者的 FPG, BW, SBP。

结果显示:ERT 显著改善亚洲 T<sub>2</sub>DM 患者的血糖水平<sup>[4]</sup>。

## 3.2 ERT 的安全性

### 3.2.1 具有广泛且良好的耐受性

一项关于 ERT 的安全性和有效性的研究显示:

在患有 T<sub>2</sub>DM 的东亚/东南亚人群中,ERT 组和对照组的不良事件发生率无显著差异,表明 ERT 在东亚/东南亚人群中耐受性良好<sup>[21]</sup>。一项针对不同肤色人群使用 ERT 的安全性的研究结果显示:ERT 组和对照组的不良事件发生风险相似<sup>[22]</sup>。VERTIS SU 结果显示<sup>[27]</sup>:相对于格列本脲,ERT 导致的低血糖发生率更低。VERTIS SITA2 显示<sup>[28]</sup>:尽管 ERT 组在 GMI 和 UTI 发生率上高于对照组,但未出现严重不良事件,因此该研究认为 ERT 耐受性良好,对于二甲双胍联用西格列汀控制不佳的 T<sub>2</sub>DM 仍有持久的血糖控制作用。一项关于 ERT PK/PD 的研究表明<sup>[31]</sup>:在健康的日本和西方人中,ERT 按照 25 mg, qd 给药,耐受性良好。

### 3.2.2 需密切关注的不良反应(adverse reaction, ADR)

在使用 ERT 的 T<sub>2</sub>DM 患者中,ADR 发生率 ≥ 2.0%<sup>[11]</sup>。常见的 ADR 有生殖器霉菌感染(genital mycotic infection, GMI)、尿路感染(urinary tract infection, UTI)、酮症酸中毒、会阴坏死性筋膜炎(又称福涅尔坏疽, fournier gangrene, FG)等。

3.2.2.1 GMI 在一份对 7 项临床试验结果的统计中发现(以下简称统计结果):女性 GMI 发生率为 9.0% ~ 12.0%, 男性 GMI 发生率为 4.0%<sup>[19]</sup>。具有生殖器感染高风险的人群有:GMI 感染史群体、未割包皮的男性<sup>[8]</sup>。另一项针对不同肤色人群使用 ERT 的安全性研究结果显示<sup>[22]</sup>:不同肤色的亚群分析中,使用 ERT 的女性出现 GMI 的风险比男性更高;女性在 ERT-5 mg 组、ERT-15 mg 组、对照组的 GMI 发生率分别为 9.1%, 12.2%, 3.0%; 男性发生率分别为 3.7%, 4.2%, 0.4%<sup>[11]</sup>;通常男性表现为龟头炎、女性表现为阴道炎<sup>[10]</sup>。

3.2.2.2 UTI T<sub>2</sub>DM 患者中存在 UTI 高风险的人群包括:血糖控制不良者(如 HbA1c > 8.5%)、高龄、女性、2 年内有 UTI 病史者<sup>[8]</sup>。ERT-5 mg 组、ERT-15 mg 组、对照组的 UTI 发生率分别为 4.0%, 4.1%, 3.9%<sup>[11]</sup>。

3.2.2.3 多尿症 统计结果显示 2.5% 的人群出现排尿增加<sup>[19]</sup>。ERT-5 mg 组、ERT-15 mg 组、对照组的排尿增多发生率分别为 2.7%, 2.4%, 1.0%<sup>[11]</sup>。

3.2.2.4 酮症酸中毒 酮症酸中毒是一种以恶心、呕吐、腹痛、全身不适以及呼吸急促为体征的一种罕见并危及生命的 ADR。一项纳入 3 409 例受试者的临床试验发现:ERT 组有 3 例(0.1%)酮症酸中毒

病例,而安慰剂组未发现相关不良事件<sup>[8]</sup>。使用 ERT 过程中,诱发酮症酸中毒的因素包括:胰岛素剂量下调、急性发热性疾病、提示胰岛素不足的胰腺病变(包括急慢性胰腺炎、T<sub>1</sub>DM)、疾病或手术引起的热量摄入减少、酗酒<sup>[8]</sup>。ERT 增加酮在体内浓度的机制尚不清楚,可能是由于胰岛素比例升高导致的脂解、蛋白解、糖异生以及适度的血管内体积收缩和肾脏对酮的重吸收增加所导致<sup>[15]</sup>。因该 ADR 危及生命,因此无论血糖水平是否低于 250 mg·dL<sup>-1</sup>, 对于接受 ERT 治疗且出现重度代谢酸中毒症状的患者,均需评估发生酮症酸中毒的风险<sup>[32]</sup>。而且一旦怀疑发生酮症酸中毒,应立即停止使用 ERT 并采取治疗。

3.2.2.5 FG 2018 年 8 月,美国 FDA 发出安全警告:SGLT2i 可能出现罕见但严重的 FG<sup>[33]</sup>;2019 年,3 例因 ERT 引起的 FG 被报道<sup>[33]</sup>;另外,截至 2020 年 3 月的数据显示:卡格列净、达格列净、恩格列净关于 FG 的报道病例数分别为 199 例、105 例、227 例<sup>[33]</sup>。

3.2.2.6 肾损伤 肾脏相关 ADR(如急性肾损伤、肾功能不全、急性肾前性肾衰)可能发生于 ERT 治疗的患者当中,尤其是中度肾功能不全的患者。其中接受 ERT-5 mg, ERT-15 mg 和对照组治疗的患者中肾脏相关的 ADR 发生率分别为 2.5%, 1.3%, 0.6%。因此,ERT 禁用于估计肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR) < 30 mL·min<sup>-1</sup>·m<sup>-2</sup> 的人群,不推荐用于 eGFR < 60 mL·min<sup>-1</sup>·m<sup>-2</sup> 的人群<sup>[8]</sup>。

3.2.2.7 下肢截肢 统计结果显示:在 ERT-5 mg 组、ERT-15 mg 组、对照组的下肢截肢率为 0.2% (3 例), 0.5% (8 例), 0.1% (1 例)<sup>[19]</sup>。但在对一项纳入超过 11 800 例 T<sub>2</sub>DM 患者的回顾性队列研究分析中,并没有发现使用 SGLT2i 的群体和使用其他降糖药群体在下肢截肢率上存在显著差异<sup>[8]</sup>。尽管没有明确数据证明下肢截肢和使用 ERT 之间存在因果关系,但在存在以下因素时使用 ERT 可能诱发截肢:既往截肢、外周血管疾病、神经病变与糖尿病足溃疡病史、循环血容量减少<sup>[8]</sup>。

3.2.2.8 其他 在 ERT-5 mg 组、ERT-15 mg 组、对照组发生的其他 ADR 有:血容量过低(4.4%, 1.9%, 0.0%)、低血糖(2.6%, 2.6%, 0.7%)、头痛(3.5%, 2.9%, 2.3%)、阴道瘙痒(2.8%, 2.4%, 0.4%)、鼻咽炎(2.5%, 2.0%, 2.3%)、背痛(1.7%,

2.5%, 2.3%)、体重减轻(1.2%, 2.4%, 1.0%)、口渴(2.7%, 1.4%, 0.6%)、低密度脂蛋白增加(2.6%, 5.4%, 0.0%)、血红蛋白水平变化(+0.46, +0.48, -0.21 g·dL<sup>-1</sup>)、血清磷酸水平变化(+0.21, 0.26, +0.04 mg·dL<sup>-1</sup>)<sup>[11]</sup>。

#### 4 ERT在特殊人群中的应用

##### 4.1 肥胖患者:对于患有T<sub>2</sub>DM的肥胖患者ERT更为合适且耐受性良好

对3个随机对照试验(RCT)研究的合并分析显示<sup>[34]</sup>:ERT能够有效降低T<sub>2</sub>DM患者中肥胖患者的体重。对于25≤BMI<30的受试者,ERT-5 mg和ERT-15 mg组安慰剂校正体重LSM变化值分别为-1.4和-1.2 kg;对于30≤BMI<35的受试者,ERT-5 mg和ERT-15 mg组安慰剂校正体重LSM变化值分别为-1.8和-1.9 kg;对于BMI≥35的受试者,ERT-5 mg和ERT-15 mg组安慰剂校正体重LSM变化值分别为-2.5和-2.9 kg。一项关于ERT在东亚/东南亚T<sub>2</sub>DM人群中的疗效研究发现<sup>[21]</sup>:ERT-5 mg和ERT-15 mg组体重LSM(95% CI)变化值分别为:-2.1 kg(-2.9, -1.3)和-1.9 kg(-2.8, -1.1),平均减重达2.0 kg。ERT导致体重下降的原因是由于使人体对葡萄糖的排泄增加<sup>[4,13-14]</sup>。

##### 4.2 肾功能不全患者:综合考虑不推荐ERT用于肾功能不全患者

VERTIS CV的子研究II表明<sup>[35]</sup>:ERT对于T<sub>2</sub>DM合并CKD3A(45<eGFR<60 mL·min<sup>-1</sup>·1.73 m<sup>-2</sup>)的患者降糖效果显著,而对于T<sub>2</sub>DM合并CKD3B(30<eGFR<45 mL·min<sup>-1</sup>·1.73 m<sup>-2</sup>)的患者的降糖效果则无统计学意义。对VERTIS CV中1776例患有CKD3的患者的结局指标进行分析发现,治疗18周后,ERT-5 mg组、ERT-15 mg组经对照组校正的HbA1c LSM变化值(95% CI)分别为-0.27%(-0.37%, -0.17%)和-0.28%(-0.38%, -0.17%);其中CKD3A(45<eGFR<60 mL·min<sup>-1</sup>·1.73 m<sup>-2</sup>)的HbA1c LSM变化值(95% CI)分别为-0.27%(-0.38%, -0.15%)和-0.31%(-0.43%, -0.19%),两者均P<0.001;CKD3B(30<eGFR<45 mL·min<sup>-1</sup>·1.73 m<sup>-2</sup>)的HbA1c LSM变化值(95% CI)分别为-0.28%(-0.47%, -0.08%)(P=0.006), -0.19%(-0.39%, 0.01%)(P=0.064,无统计学意义)。整个治疗期间,相对于安慰剂组,ERT组CKD患者的eGFR先下降,之后则稳定保持在基线水平以上,该数据表明ERT能够延缓T<sub>2</sub>DM合并CKD3期患者

的肾功能恶化。另外,VERTIS SU和VERTIS MET的合并分析显示<sup>[36]</sup>:经过104周治疗,ERT-5 mg组、ERT-15 mg组、对照组eGFR的变化值分别为-0.2, +0.1, -2.0 mL·min<sup>-1</sup>·1.73 m<sup>-2</sup>,校正后的ERT-5 mg组、ERT-15 mg组尿蛋白肌酐比(urinary albumin creatinine ratio, UACR)变化值(95% CI)分别为-29.5%(-44.8, -9.8)(P<0.01)和-37.6%(-51.8, -19.2)(P<0.001),提示ERT可能有肾功能保护作用。一项肾损伤标记物(kidney injury molecule-1, KIM-1)研究发现:在T<sub>2</sub>DM合并CKD3患者中,无论基线肾功能如何,ERT和KIM-1持续降低具有相关性,且ERT组中的KIM-1水平更低,提示ERT可能有助于减轻糖尿病肾病(diabetic kidney disease, DKD)的氧化应激和炎症反应<sup>[37]</sup>。因此,综合考虑,ERT的降糖效果取决于肾功能状态,尽管有部分证据表明ERT可能具有延缓肾功能衰退的作用,但证据质量一般,且考虑到使用ERT主要目标是控制血糖,故不推荐其用于肾功能不全患者。

##### 4.3 心血管疾病患者:ERT可降低T<sub>2</sub>DM合并CVD患者的HHF

VERTIS CV的子研究I表明<sup>[38]</sup>:在330例T<sub>2</sub>DM合并ASCVD且使用二甲双胍和磺酰脲类降糖药控制不佳患者中,经过18周治疗,ERT-5 mg、ERT-15 mg组经对照组校正后的HbA1c LSM变化值(95% CI)分别为-0.66%(-0.89, -0.43)和-0.75%(-0.98, -0.53),两者均P<0.001,而且,相对于对照组,ERT能显著降低FPG和BW(P<0.001),结果显示:对于二甲双胍和磺酰脲类联用方案控制不佳的T<sub>2</sub>DM合并ASCVD患者,ERT的联用是一种可行方案。一项对T<sub>2</sub>DM合并CKD患者的心血管生物标记物的研究发现<sup>[39]</sup>:SGLT2i可以减少CVD的发生风险,尤其是降低HHF。原因可能是红细胞比容(hematocrit, HCT)水平的升高增加了机体对组织的供氧能力,进而起到心脏保护作用,而HCT的升高和促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)的升高并无相关性,因此该研究则认为HCT的升高是由于血容量减少导致而非红细胞生成增多导致<sup>[39]</sup>。更值得一提的是,SGLT2i对血压有微小但有利的影响(平均SBP降低4 mmHg,舒张压降低1.6 mmHg)<sup>[13]</sup>;VERTIS MET中,ERT组相对于对照组,血压显著降低(P<0.013)<sup>[26]</sup>;VERTIS SU中,ERT-5 mg和ERT-15 mg组的SBP分别下降2.2和3.8 mmHg<sup>[27]</sup>。因

此,ERT 对于 T<sub>2</sub>DM 合并高血压或其他心血管疾病的患者更为安全。

## 5 讨论

T<sub>2</sub>DM 通过增加心血管、肾脏及其他并发症风险,造成了沉重的疾病负担,成为我国乃至全球最重要的公共卫生问题,是当前威胁人类健康最主要的慢性非传染性疾病之一<sup>[3,10]</sup>。由于 SGLT2i 的心血管保护并不依赖于降糖效果本身,即不论患者血糖高低,使用 SGLT2i 均会有显著的心血管获益<sup>[40-43]</sup>,所以,不论 T<sub>2</sub>DM 患者是否正在使用二甲双胍,如果患者合并 ASCVD 或处于 ASCVD 高危或极高危状态,则不考虑血糖水平,可直接启用 SGLT2i,这与国内部分学者观点一致<sup>[10]</sup>。

ERT 作为新一代 SGLT2i,100% 的生物利用度、对 SGLT2 的高选择性、长半衰期( $t_{1/2} \approx 16.6$  h)、独立于降糖作用的心血管获益、减重等特点,使其在 T<sub>2</sub>DM 合并 ASCVD 和 T<sub>2</sub>DM 伴肥胖患者中具有较大优势,并具有广泛且良好的耐受性。但相关不良事件仍需密切关注,如酮症酸中毒、症状性低血糖、血容量下降等 ADR 均有可能导致患者死亡,使用过程需要密切监测患者体征;下肢截肢作为潜在风险,使用 ERT 前需严格评估获益风险比;而 GMI 和 UTI 在女性中发生率高于男性,可做好预防措施,如会阴部每日清洗<sup>[10]</sup>。建议临床医生在对患者处方 ERT 前应就其相关 ADR 进行充分告知,若出现严重不适,需及时就诊。

总之,ERT 在 T<sub>2</sub>DM 合并 ASCVD 或肥胖的患者中的降糖效果确切,但对肾功能不全患者是否安全尚缺乏高质量证据,故不推荐用于肾功能不全患者的降糖治疗,同时,专门针对 ERT 在老年人、妊娠期和哺乳期妇女中的安全性和有效性的研究目前基本没有开展,这将是后期临床试验的一个方向。此外,由于 ERT 的独特降糖机制加上其在以上特殊人群中的疗效,因此对于以上特殊人群,ERT 将会是联合用药的较好选择之一。

## [ 参 考 文 献 ]

[1] OGURTSOVA K, GUARIGUATA L, BARENGO NC, et al. IDF diabetes Atlas: global estimates of undiagnosed diabetes in adults for 2021[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2022, 183, 109118.

[2] LI YZ, TENG D, SHI XG, et al. Prevalence of diabetes recorded in mainland China using 2018 diagnostic criteria from the American Diabetes Association: national cross sectional study[J]. *BMJ*, 2020, 369: m997.

[3] 郭洁茹, 李娟. 中美权威 2 型糖尿病防治指南药物治疗更新透视[J]. *医药导报*, 2018, 37(11): 1299-1302.

[4] JI L, LIU Y, MIAO H, et al. Safety and efficacy of ertugliflozin in Asian patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin monotherapy: VERTIS Asia[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2019, 21(6): 1474-1482.

[5] 国家健康委疾病预防控制局. 中国居民营养与慢性病状况报告(2020年)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2021.

[6] ZOUNGAS S, CHALMERS J, NINOMIYA T, et al. Association of HbA1c levels with vascular complications and death in patients with type 2 diabetes: evidence of glycaemic thresholds[J]. *Diabetologia*, 2012, 55(3): 636-643.

[7] ABDELMASIH R, ABDELMASEIH R, THAKKER R, et al. Update on the cardiovascular benefits of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors: mechanism of action, available agents and comprehensive review of literature[J]. *Cardiol Res*, 2021, 12(4): 210-218.

[8] KOVACICH N, CHAVEZ B. Ertugliflozin (Steglatro): a new option for SGLT2 Inhibition[J]. *P T*, 2018, 43(12): 736-742.

[9] AMERICAN DIABETES A. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes; Standards of Medical Care in Diabetes-2021[J]. *Diabetes Care*, 2021, 44(Suppl 1): S15-S33.

[10] 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.

[11] MARKHAM A. Ertugliflozin: first global approval[J]. *Drugs*, 2018, 78(4): 513-519.

[12] CHMP summary of opinion: Steglatro (ertugliflozin) [EB/OL]. [2021-12-25]. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/steglatro-epar-medicine-overview\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/steglatro-epar-medicine-overview_en.pdf)

[13] CHESTERMAN T, THYNNE TR. Harms and benefits of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors[J]. *Aust Prescr*, 2020, 43(5): 168-171.

[14] CINTI F, MOFFA S, IMPRONTA F, et al. Spotlight on ertugliflozin and its potential in the treatment of type 2 diabetes: evidence to date[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2017, 11: 2905-2919.

[15] CALLEGARI E, LIN J, TSE S, et al. Physiologically-based pharmacokinetic modeling of the drug-drug interaction of the UGT substrate ertugliflozin following co-administration with the UGT inhibitor mefenamic acid[J]. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*, 2021, 10(2): 127-136.

[16] FEDIUK DJ, SAHASRABUDHE V, DAWRA VK, et al. Population Pharmacokinetic Analyses of ertugliflozin in select ethnic populations[J]. *Clin Pharmacol Drug Dev*, 2021, 10(11): 1297-1306.

[17] COSENTINO F, CANNON CP, CHERNEY DZI, et al. Efficacy of ertugliflozin on heart failure-related events in patients with type 2 diabetes mellitus and established atherosclerotic cardiovascular disease: results of the VERTIS CV trial[J]. *Circulation*, 2020, 142(23): 2205-2215.

[18] FEDIUK DJ, NUCCI G, DAWRA VK, et al. Overview of the clinical pharmacology of ertugliflozin, a novel sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitor[J]. *Clin Pharmacokin*, 2020, 59(8): 949-965.

[19] SECTION AMH. Ertugliflozin for type 2 diabetes[J]. *Aust Prescr*, 2019, 42(2): 70-72.

[20] LIU J, TARASENKO L, PONG A, et al. Efficacy and safety of ertugliflozin in Hispanic/Latino patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Curr Med Res Opin*, 2020, 36(7): 1097-1106.

[21] LIU J, PATEL S, CATER NB, et al. Efficacy and safety of ertugliflozin in East/Southeast Asian patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2020, 22(4): 574-582.

[22] LIU J, TARASENKO L, PONG A, et al. Efficacy and safety of ertugliflozin across racial groups in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Curr Med Res Opin*, 2020, 36(8): 1277-1284.

[23] TERRA SG, FOCHT K, DAVIES M, et al. Phase III, efficacy and safety study of ertugliflozin monotherapy in people with type 2

- diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise alone[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2017, 19(5): 721–728.
- [24] ARONSON R, FRIAS J, GOLDMAN A, *et al.* Long-term efficacy and safety of ertugliflozin monotherapy in patients with inadequately controlled T<sub>2</sub>DM despite diet and exercise: VERTIS MONO extension study[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2018, 20(6): 1453–1460.
- [25] GRUNBERGER G, CAMP S, JOHNSON J, *et al.* Ertugliflozin in patients with stage 3 chronic kidney disease and type 2 diabetes mellitus: the VERTIS RENAL randomized study[J]. *Diabetes Ther*, 2018, 9(1): 49–66.
- [26] GALLO S, CHARBONNEL B, GOLDMAN A, *et al.* Long-term efficacy and safety of ertugliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin monotherapy: 104-week VERTIS MET trial[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2019, 21(4): 1027–1036.
- [27] HOLLANDER P, LIU J, HILL J, *et al.* Ertugliflozin compared with glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin: the VERTIS SU randomized study[J]. *Diabetes Ther*, 2018, 9(1): 193–207.
- [28] DAGOGO-JACK S, LIU J, ELDOR R, *et al.* Efficacy and safety of the addition of ertugliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin and sitagliptin: the VERTIS SITA2 placebo-controlled randomized study[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2018, 20(3): 530–540.
- [29] PRATLEY RE, ELDOR R, RAJI A, *et al.* Ertugliflozin plus sitagliptin versus either individual agent over 52 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin: the VERTIS FACTORIAL randomized trial[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2018, 20(5): 1111–1120.
- [30] MILLER S, KRUMINS T, ZHOU H, *et al.* Ertugliflozin and sitagliptin co-initiation in patients with type 2 diabetes: the VERTIS SITA randomized study[J]. *Diabetes Ther*, 2018, 9(1): 253–268.
- [31] LI Y, NUCCI G, YAMAMOTO Y, *et al.* Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ertugliflozin in healthy japanese and western subjects[J]. *Clin Pharmacol Drug Dev*, 2021, 10(7): 765–776.
- [32] CHANDRAKUMAR HP, CHILLUMUNTALA S, SINGH G, *et al.* Postoperative euglycemic ketoacidosis in type 2 diabetes associated with sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor: insights into pathogenesis and management strategy[J]. *Cureus*, 2021, 13(6): e15533.
- [33] HU Y, BAI Z, TANG Y, *et al.* Fournier gangrene associated with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors: a pharmacovigilance study with data from the U. S. FDA adverse event reporting system[J]. *J Diabetes Res*, 2020, 2020: 3695101.
- [34] HEYMSFIELD SB, RAJI A, GALLO S, *et al.* Efficacy and safety of ertugliflozin in patients with overweight and obesity with type 2 diabetes mellitus[J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2020, 28(4): 724–732.
- [35] DAGOGO-JACK S, PRATLEY RE, CHERNEY DZI, *et al.* Glycemic efficacy and safety of the SGLT2 inhibitor ertugliflozin in patients with type 2 diabetes and stage 3 chronic kidney disease: an analysis from the VERTIS CV randomized trial[J]. *BMJ Open Diabetes Res Care*, 2021, 9(1): 1–12.
- [36] CHERNEY DZI, HEERSPINK HJL, FREDERICH R, *et al.* Effects of ertugliflozin on renal function over 104 weeks of treatment: a post hoc analysis of two randomised controlled trials[J]. *Diabetologia*, 2020, 63(6): 1128–1140.
- [37] LIU H, SRIDHAR VS, LOVBLOM LE, *et al.* Markers of kidney injury, inflammation, and fibrosis associated with ertugliflozin in patients with CKD and diabetes[J]. *Kidney Int Rep*, 2021, 6(8): 2095–2104.
- [38] BUDOFF MJ, DAVIS TME, PALMER AG, *et al.* Efficacy and safety of ertugliflozin in patients with type 2 diabetes inadequately controlled by metformin and sulfonyleurea: a sub-study of VERTIS CV[J]. *Diabetes Ther*, 2021, 12(5): 1279–1297.
- [39] LAWLER PR, LIU H, FRANKFURTER C, *et al.* Changes in cardiovascular biomarkers associated with the sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor ertugliflozin in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2021, 44(3): e45–e47.
- [40] 舒冰, 陈龙威, 沈爱宗. 钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂在心血管领域的临床应用进展[J]. *中国新药杂志*, 2023, 32(5): 501–506.
- [41] 朱冰冰, 范瑛, 汪年松. 钠-葡萄糖耦联转运体 2 抑制剂治疗糖尿病肾病研究进展[J]. *世界临床药物*, 2023, 44(1): 19–26.
- [42] 金鑫, 付尧, 张艳莉. 专利视角下全球钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂研究现状分析[J]. *中国现代应用药学*, 2023, 40(7): 976–981.
- [43] 赵美, 陈莉娜, 黄琳, 等. 钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂的药理学作用及临床应用进展[J]. *中国新药杂志*, 2021, 30(9): 797–802.

编辑:王宇梅/接受日期:2022-08-30