

达格列净片对老年 2 型 DKD 合并高血压患者尿蛋白的影响*

王会鑫 杨再刚 周正 陈玉娟 岳欣阁 乔磊

(郑州大学第一附属医院老年内分泌科, 河南 郑州 450000)

【摘要】 目的 探讨达格列净对老年 2 型糖尿病肾病(DKD)合并高血压病患者尿蛋白的影响。方法 选取 2018 年 12 月~2019 年 12 月于郑州大学第一附属医院住院的老年 2 型糖尿病肾病患者 186 例为研究对象,所有入选者均患有高血压病。根据是否给予达格列净治疗分为达格列净组(93 例,使用达格列净 10mg)和对照组[93 例,使用非钠-葡萄糖同向转运蛋白 2 抑制剂(SGLT2i)的常规药物治疗]。首次入院时均完善糖化血红蛋白(HbA_{1c})、血压、基线体重或 BMI、24 h 尿蛋白、尿白蛋白肌酐比(UACR)和肾小球滤过率(eGFR),观察 1 年后两组患者的上述指标结果。结果 达格列净组的 UACR、收缩压(SBP)及体重指数(BMI)在治疗 1 年后均较对照组有明显降低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。1 年内发生的首要终点事件结果分析,达格列净组较对照组具有明显的保护作用($HR=0.157, 95\%CI 0.046 \sim 0.538, P < 0.05$)。1 年内发生的累积泌尿系统及下肢截肢事件结果分析,两组比较差异无统计学意义($HR=0.901, 95\%CI 0.383 \sim 2.121, P > 0.05$)。结论 在老年 2 型糖尿病肾病合并高血压病的患者中应用达格列净药物降糖的同时可以有效减少尿蛋白排泄,保护肾功能。

【关键词】 糖尿病肾病;尿白蛋白肌酐比;达格列净;肾小球滤过率

【中图分类号】 R587.2 **【文献标志码】** A **DOI:**10.3969/j.issn.1672-3511.2022.02.015

Effect of Dapagliflozin tablet on urine protein in elderly patients with Type 2 diabetic nephropathy complicated with hypertension

WANG Huixin, YANG Zaigang, ZHOU Zheng, CHEN Yujuan, YUE Xinge, QIAO Lei

(Department of Geriatric Endocrinology, The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, China)

【Abstract】 **Objective** To investigate the effect of dapagliflozin on urinary protein in elderly patients with type 2 diabetic nephropathy complicated with hypertension. **Methods** 186 elderly patients with type 2 diabetic nephropathy (DKD) admitted to The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University from December 2018 to December 2019 were observed. All the enrolled patients had hypertension. According to whether dapagliflozin was given, the patients were divided into two groups; dapagliflozin group (93 patients were treated with dapagliflozin 10mg) and control group (93 patients were treated with conventional drugs other than SGLT2i). Hemoglobin A1c (HbA_{1c}), blood pressure, baseline body weight or BMI, 24-hour urinary protein, urinary albumin creatinine ratio (UACR) and glomerular filtration rate (eGFR) were completed at first admission. Results of these indicators were observed 1 year later in both groups. **Results** The UACR, SBP and BMI of the dapagliflozin group were significantly lower than those of the control group after 1 year of treatment, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). In the analysis of primary endpoint events that occurred within 1 year, the dapagliflozin group had a significant protective effect compared with the control group ($HR=0.157, 95\%CI 0.046 \sim 0.538, P < 0.05$). There was no significant difference in cumulative urinary and lower limb amputation events at 1 year between the two groups ($HR=0.901, 95\%CI 0.383 \sim 2.121, P > 0.05$). **Conclusion** Dapagliflozin can effectively reduce urinary protein excretion and protect renal function in elderly patients with type 2 diabetic nephrop-

基金项目:河南省科技厅科技攻关项目(212102310773)

通信作者:杨再刚,教授,E-mail:zgyang028016@163.com

引用本文:王会鑫,杨再刚,周正,等.达格列净片对老年 2 型 DKD 合并高血压患者尿蛋白的影响[J].西部医学,2022,34(2):229-234. DOI:10.3969/j.issn.1672-3511.2022.02.015

athy complicated with hypertension.

【Key words】 Diabetic Nephropathy; Urinary albumin creatinine ratio; Dapagliflozin; Glomerular filtration rate

2 型糖尿病(Type 2 diabetes, T2DM)与高血压病(Hypertension, HTN)是危害人类健康的最常见的两大疾病,二者常共同存在。糖尿病肾病作为最常见的微血管并发症之一,会随着糖尿病病程延长和高血压的存在而损害心肾功能。尿白蛋白升高是糖尿病肾病的早期标志^[1-2],随着糖尿病肾病病程延长和病情加重,尿蛋白排泄也会逐渐增加。作为一种新型的降糖药物,钠-葡萄糖同向转运蛋白 2 抑制剂(SGLT2i)不依赖胰岛素的分泌而降糖。其作用机制是通过肾小球滤过功能减少肾小管对葡萄糖重吸收,将体内多余的葡萄糖排出体外^[3-6]。既往研究^[7-8]显示,作为 SGLT2i 的代表,达格列净片可以降低早期 2 型糖尿病患者的空腹血糖、体重及血压,降低 2 型糖尿病肾病(Diabetic Nephropathy, DKD)患者尿蛋白排泄率(Urinary protein excretion rate, UACR),保护糖尿病患者的肾功能,延缓慢性肾脏病的进展^[9]。在老年 2 型糖尿病肾病合并高血压患者中,应用达格列净治疗对尿蛋白排泄及血压控制的影响证据不足,故本研究探讨达格列净在老年 2 型糖尿病肾病合并高血压患者中的疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 12 月~2019 年 12 月于我院住院的老年 2 型糖尿病肾病合并高血压病患者 186 例,根据有无使用达格列净治疗将患者分为达格列净组和对照组,每组各 93 例[通过倾向性评分匹配法(PSM)将基线数据进行 1:1 匹配]。纳入标准:①所有入选受试者均符合 2 型糖尿病肾病诊断标准^[10];即至少连续 3 个月的尿白蛋白排泄率 ≥ 30 mg/g (UACR ≥ 30 mg/g)或肾小球滤过率(eGFR) < 60 mL/min $\cdot 1.73$ m²。②入选者 ≥ 60 岁。③ eGFR ≥ 45 mL/min $\cdot 1.73$ m²。④所有患者在治疗前均未受过正规降糖方案治疗。排除标准:①患有肿瘤、癌症、休克或处于化疗期间患者。②有急性胰腺炎、急性胃肠道疾病患者。③有急慢性肝损伤、转氨酶明显升高(ALT > 40 或高于正常值 2~3 倍以上)患者。④慢性肾脏病(CKD),肾小球滤过率 < 45 mL/min $\cdot 1.73$ m²及肾衰患者。⑤对达格列净药物过敏或不能耐受患者。⑥1 型糖尿病患者及特殊类型糖尿病患者。本研究经医院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 资料收集 纳入患者的资料包括性别、年龄、体重、身高、尿蛋白排泄率(UACR)、血压、空腹血糖

(FBG)、糖化血红蛋白(HbA_{1c})、肾小球滤过率(eGFR)等。

1.2.2 实验室检查 所有患者入院后均经过隔夜空腹,第二日清晨抽取静脉血送检:检测(罗氏生产的 cobas8000 仪器使用电化学发光法)血常规、肝肾功能、电解质等,arkary 生产的全自动糖化分析仪使用高效液相色谱法检测糖化血红蛋白。使用电化学发光法(罗氏的 cobas8000 仪器)检测 24 h 尿、尿白蛋白肌酐比、尿微量白蛋白。

1.2.3 分组治疗方式 本研究为回顾性队列研究,通过倾向性评分匹配法将所有患者的性别、年龄、体重、身高、尿蛋白排泄率(UACR)、血压、空腹血糖(FBG)、糖化血红蛋白(HbA_{1c})、肾小球滤过率(eGFR)等进行评分匹配,通过 1:1 的匹配方法筛选出 186 例(达格列净组与对照组均为 93 例)。达格列净组:给予达格列净片治疗(10 mg qd)(阿利斯康公司,国药准字 J20170040)治疗,血糖不达标者加用胰岛素(20~40 U/天)或二甲双胍片(1000~2000 mg/天)或(和)阿卡波糖片(50 mg/天)治疗。用药剂量(达格列净除外)根据患者血糖水平进行调节,原则上与起始治疗方案一致。对照组:主要使用胰岛素(20~40 U/天),血糖不达标者加用二甲双胍片(1000~2000 mg/天)或(和)阿卡波糖片(50 mg/天)治疗。用药剂量根据患者血糖水平进行调节,原则上与起始治疗方案一致。

1.2.4 疗程及观察随访 所有入组患者自 2018 年 12 月起进行为期 1 年的治疗与观察,至 2019 年 12 月观察随访结束。分别收集 2018 年 12 月及 2019 年 12 月两组患者治疗前后的临床资料进行对比:24 h 尿蛋白量、UACR 变化作为主要结果,eGFR、HbA_{1c}、体重和血压等变化为次要结果。记录 2018 年 12 月~2019 年 12 月治疗期间所有患者发生的首要终点事件和不良事件,首要终点事件包括:急性心衰、急性心梗行 PCI 术入院事件和急性脑梗塞事件。不良事件包括:泌尿系统感染、下肢截肢。

1.3 统计学分析 所有数据采用 IBM 26.0 统计软件行统计分析。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,用独立样本 *t* 检验比较两个独立组之间的定量资料,同一组前后比较采用配对 *t* 检验,不同组间定性资料比较采用卡方检验。非正态分布变量资料采用 Mann-Whitney *U* 检验;计数资料使用数值及百分比表示并使用卡方检验或费雪精确检验。不同药物对

临床结局的作用采用 COX 生存回归模型进行测定并计算风险比 (Hazard Ratio, HR) 和 95% 置信区间 (confidence interval, CI)。所有检验均为双侧检验, 检验水准 $\alpha=0.05$ 。基线数据采用 PSM 倾向性评分匹配进行配对校正, 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者基线资料比较 两组性别、年龄、24 h 尿蛋白、尿白蛋白肌酐比、血压、白蛋白、低密度脂蛋白、糖化血红蛋白、空腹血糖等基线资料比较, 差异无统计学意义 (均 $P>0.05$), 见表 1。

表 1 两组一般基线比较 [$n(\times 10^{-2}), \bar{x} \pm s$]

Table 1 Population baseline comparison between dapagliflozin and control groups

类别	达格列净 ($n=93$)	对照组 ($n=93$)	t/Z	P
年龄/岁	68.31±6.69	67.28±4.45	1.239	0.217
BMI/kg/m ²	26.02±3.64	25.87±3.00	0.299	0.765
男性/例	54(58.10)	64(68.80)	1.524	0.129
吸烟史/例	24(25.80)	25(26.90)	0.166	0.869
低密度脂蛋白/(mmol/L)	2.47±1.27	2.43±0.88	0.294	0.769
HbA _{1c} /($\times 10^{-2}$)	9.24±1.93	9.07±2.06	0.588	0.557
葡萄糖/(mmol/L)	10.08±3.74	9.74±3.17	0.685	0.495
白蛋白/(g/L)	40.53±4.65	40.53±4.86	0.002	0.999
前白蛋白/(g/L)	252.45±55.68	252.15±58.27	0.036	0.971
胰岛素/例	68(73.10)	69(73.10)	0.166	0.869
他汀/例	63(67.70)	69(73.10)	0.966	0.335
收缩压/mmHg	144.25±19.04	144.31±16.96	0.024	0.981
舒张压/mmHg	83.19±11.20	83.52±10.64	0.201	0.841
24 h 尿蛋白/(g/24h)	0.73±1.01	0.92±1.66	0.934	0.347
尿微量白蛋白/(mg/L)	184.97±412.87	224.70±304.65	0.747	0.456
尿白蛋白肌酐比/(UACR)	222.95±582.26	352.37±953.82	1.117	0.266
肾小球滤过率/(eGFR)	89.53±15.35	87.09±17.84	0.997	0.320

2.2 尿蛋白水平、体重、血压、血糖及肾小球滤过率等参数水平 24 h 尿蛋白、尿微量白蛋白、尿白蛋白肌酐比、BMI、收缩压在治疗 1 年后两组比较差异有统计学意义 (均 $P<0.05$); 达格列净组治疗 1 年后 24 h 尿蛋白、尿微量白蛋白、尿白蛋白肌酐比、BMI、收缩

压、糖化血红蛋白、空腹血糖及舒张压较治疗前差异有统计学意义 (均 $P<0.05$); 对照组治疗 1 年后肾小球滤过率、糖化血红蛋白、空腹血糖及舒张压较治疗前差异有统计学意义 (均 $P<0.05$)。见表 2~4。

表 2 两组患者治疗 1 年后对比 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of the dapagliflozin group and the control group after 1 year of treatment

类别	达格列净 ($n=93$)	对照组 ($n=93$)	t	P
24 h 尿蛋白/(g/24h)	0.43±0.60	1.23±1.95	3.785	<0.001
尿微量白蛋白/(mg/L)	90.54±158.79	477.04±987.90	3.725	<0.001
尿白蛋白肌酐比/(UACR)	134.41±367.52	445.74±1303.52	2.217	0.029
肾小球滤过率/(eGFR)	88.64±16.10	82.17±17.35	2.635	0.009
BMI/kg·m ²	24.67±3.33	25.60±3.02	1.977	0.049
收缩压/mmHg	132.29±13.02	139.39±18.06	3.074	0.002
舒张压/mmHg	77.44±9.80	80.17±11.87	1.711	0.089
HbA _{1c} /($\times 10^{-2}$)	7.92±1.45	7.99±1.62	0.329	0.743
葡萄糖/(mmol/L)	7.70±2.28	8.18±2.89	1.255	0.211
低密度脂蛋白/(mmol/L)	2.26±1.02	2.21±0.85	0.392	0.695
白蛋白/(g/L)	41.09±4.78	40.24±5.05	1.181	0.239
前白蛋白/(g/L)	261.60±55.52	252.09±55.21	1.172	0.243

2.3 两组患者治疗期间结局事件发生的多因素生存分析

2.3.1 两组患者治疗 1 年期间结局事件的发生率 1 年内达格列净组累计发生泌尿系统感染及下肢截肢

事件的概率与对照组相比差异无统计学意义 ($P>0.05$); 达格列净组发生心脑血管事件的概率与对照组相比明显降低, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 见表 5。

表 3 达格列净组治疗 1 年前后指标的对比($\bar{x}\pm s$)

Table 3 Comparison of indexes before and after 1 year treatment in dapagliflozin group

类别	达格列净组治疗前	达格列净组治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>
24 h 尿蛋白/(g/24h)	0.73±1.01	0.43±0.60	5.241	<0.001
尿微量白蛋白/(mg/L)	184.97±412.87	90.54±158.79	3.372	0.001
尿白蛋白肌酐比/(UACR)	222.95±582.26	134.41±367.52	3.596	0.001
肾小球滤过率/(eGFR)	89.53±15.35	88.64±16.10	1.668	0.099
BMI/kg·m ²	26.02±3.64	24.67±3.33	11.472	<0.001
收缩压/mmHg	144.25±19.04	132.29±13.02	7.240	<0.001
舒张压/mmHg	83.19±11.20	77.44±9.80	5.773	<0.001
低密度脂蛋白/(mmol/L)	2.47±1.27	2.26±1.02	1.899	0.061
HbA _{1c} /(×10 ⁻²)	9.24±1.93	7.92±1.44	9.662	<0.001
葡萄糖/(mmol/L)	10.08±3.74	7.70±2.28	10.329	<0.001
白蛋白/(g/L)	40.53±4.65	41.09±4.78	1.349	0.181
前白蛋白/(g/L)	252.45±55.68	261.60±55.52	1.640	0.104

表 4 对照组治疗 1 年前后指标的对比($\bar{x}\pm s$)

Table 4 Comparison of indexes before and after 1 year treatment in the control group

类别	对照组治疗前	对照组治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>
24 h 尿蛋白/(g/24h)	0.92±1.66	1.23±1.95	1.799	0.078
尿微量白蛋白/(mg/L)	224.70±304.65	477.04±987.90	2.604	0.011
尿白蛋白肌酐比/(UACR)	352.37±953.82	445.74±1303.52	1.512	0.134
肾小球滤过率/(eGFR)	87.09±17.84	82.17±17.35	6.130	<0.001
BMI/kg·m ²	25.87±3.00	25.60±3.02	1.811	0.073
收缩压/mmHg	144.31±16.96	139.39±18.06	2.077	0.041
舒张压/mmHg	83.52±10.64	80.17±11.87	2.239	0.028
低密度脂蛋白/(mmol/L)	2.43±0.88	2.21±0.85	2.501	0.014
HbA _{1c} /(×10 ⁻²)	9.07±2.06	7.99±1.62	7.022	<0.001
葡萄糖/(mmol/L)	9.74±3.17	8.18±2.89	6.654	<0.001
白蛋白/(g/L)	40.53±4.86	40.24±5.05	0.603	0.548
前白蛋白/(g/L)	252.15±58.27	252.09±55.21	0.014	0.388

表 5 两组患者治疗 1 年期间结局事件的发生率 [$n(\times 10^{-2})$]

Table 5 Incidence of outcome events during 1 year of treatment in the dapagliflozin group and the control group

临床结局事件	达格列净组(<i>n</i> =93)	对照组(<i>n</i> =93)	HR(95%CI)	<i>P</i>
首要终点事件/例	3 (3.22)	17(18.72)	0.157(0.046~0.538)	0.003
急性卒中/例	2 (2.15)	11(11.82)	0.175(0.039~0.790)	0.023
急性心肌梗死或急性心衰/例	1 (1.07)	6 (6.45)	0.085(0.008~0.956)	0.046
泌尿系统感染和下肢截肢事件发生率/例	10(10.75)	11(11.82)	0.901(0.383~2.121)	0.811
泌尿系统感染/例	9 (9.68)	10(10.75)	0.896(0.364~2.205)	0.811
下肢截肢/例	1 (1.07)	1 (1.07)	0.995(0.062~15.901)	0.997

2.3.2 两组患者治疗后 1 年随访时发生累计首要终点事件及累计不良事件的生存分析 以各个基线资料为自变量,1 年内的累计首要终点事件是否发生和时间为因变量,进行 Kaplan-Meire 分析,结果显示:达格列净组与对照组在 1 年内心肌梗死及脑卒中的累计发生率分别为 3.23%、18.28%,达格列净组有明显的保护作用($P=0.003$, $HR=0.157$, 95%CI 0.039~0.790)。以各个基线资料为自变量,1 年内的累计不良事件是否发生和时间为因变量,进行 Kaplan-Meire 分析,结果显示:达格列净组与对照组相比两组人群在 1 年内不良事件的累计发生率分别为 10.75%、

11.83%,不额外增加泌尿系统感染及下肢截肢事件的发生($P=0.811$, $HR=0.901$, 95%CI 0.383~2.121)。

3 讨论

24 h 尿蛋白或 UACR 反映了糖尿病肾病(DKD)的严重程度,为糖尿病肾病临床分期提供诊断依据,还可以预测糖尿病患者发生心血管不良事件的发生率。Neal 等^[11]的研究指出,减少尿蛋白可以保护糖尿病患者的肾脏和心血管系统。本研究显示,应用达格列净更能在有效控制血糖的基础上降低住院患者的 24 h 的尿蛋白及 UACR,这种降低并不受其他种类

降糖药影响^[12],这与之前研究^[13-18]结果相似。作为反映肾功能的硬性指标,eGFR会随着年龄增加、糖尿病病程延长等因素影响而逐渐下降^[19]。本次研究对象均为老年患者,具有群体的特殊性,同时伴有高血压、高血糖等危险因素,肾功能恶化程度会进一步加重,发现在对照组中,未使用保护肾功能药物的老年患者eGFR较治疗前整体水平降低。经过1年的达格列净治疗的老年患者中,并未发现eGFR的明显降低,且对于 $45\text{ mL}/\text{min}\cdot 1.73\text{ m}^2 < \text{eGFR} < 60\text{ mL}/\text{min}\cdot 1.73\text{ m}^2$ 的老年患者,达格列净的疗效仍然显著,老年2型糖尿病肾功能部分下降的老年患者中仍能改善尿蛋白的排泄,并不使肾功能恶化。

本研究发现,与对照组相比,达格列净组老年患者收缩压和脉压差明显下降,而舒张压未见明显变化。这可能与达格列净可以改善RAAS系统活性,改善老年患者的血管壁弹性,增加血管壁顺应性有关^[20]。考虑随着患者血压的改善,尤其是收缩压的下降,可以减轻对糖尿病肾病患者的肾脏靶器官损伤,同时减少尿蛋白的排出,保护肾功能^[21]。与达格列净在成年人群体观察到的结果不同,本研究并未观察到老年患者舒张压的明显变化,考虑这可能是因为老年患者舒张压基础值较低,且血管壁弹性改善,故而舒张压变化不明显所致。此外,观察发现,不管是否联合了胰岛素或二甲双胍等治疗,使用达格列净的患者BMI较对照组均有显著的下降,与前人的研究结果相同^[12]。这可能是由于达格列净不依赖胰岛素而发挥其作用,或许有助于改善胰岛素治疗引起体重增加带来的不利影响^[16,22-24]。因此得出,达格列净可有效控制尿蛋白排泄,且对体重减轻及血压改善均有益处。有研究^[13-16]指出,使用达格列净会造成泌尿生殖系统感染增加,但在本研究中发现,使用达格列净并不增加新生或再发糖尿病下肢截肢或泌尿系统感染的发生率。这与另一部分研究结果^[25-26]相近,提示临床使用达格列净药物在泌尿系统感染、下肢截肢等事件方面的担心可能是不必要的。本研究还发现,尽管实验组部分患者同时应用了胰岛素或二甲双胍等降糖药,在1年内累计发生或再发心脑血管事件的概率仍然明显减少,证实达格列净对2型糖尿病合并高血压患者的心脑血管事件发生减少有益,可能与胰岛素或二甲双胍等降糖药并不影响达格列净对心脑血管事件的益处有关,这与一项关于达格列净的58项研究分析中的结果相一致^[12]。但本研究并未对降低尿蛋白与减少老年2型糖尿病肾病患者的心脑血管事件发生率之间的关系进行分析,这有待进一步研究。

本研究有以下优势:①本次研究是针对中国老年

2型糖尿病人群的研究,较国内外研究具有群体特殊性。②老年2型糖尿病人群具有多种疾病共存、多种药物共用等特点,在此基础上使用达格列净,可改善老年患者共病不良状态,减少多种危险因素带来的危害,减轻多药使用不良反应,提高老年患者服药依从性。③本研究相较于以往国内对达格列净的研究发现,其对心脑血管终点事件结局的改善同样起到了显著效果。本研究不足之处在于:样本量相对较少;作为为临床回顾性研究,对患者群体的纳入及控制不强,未来仍需进行大样本前瞻性研究进行观察。

4 结论

本研究结果提示,使用达格列净可以有效降低老年2型糖尿病肾病合并高血压患者的尿蛋白排泄,且不影响肾小球滤过,对肾功能有保护作用。同时降低老年2型糖尿病肾病合并高血压病患者的糖化血红蛋白,改善血糖控制,降低血压,减轻体重,减少心脑血管事件的发生率。

【参考文献】

- [1] UCHENNA ANYANWAGU, RICHARD DONNELLY, ISKANDAR IDRIS. The relationship between urinary albumin excretion, cardiovascular outcomes and total mortality among a large cohort of insulin-treated patients with type 2 diabetes in routine primary care practices [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2020,35(3):471-477.
- [2] 罗娅,周晓莉.微量白蛋白尿在心血管疾病中的临床价值[J].*临床内科杂志*,2019,36(2),136-139.
- [3] DEFONZO R A, NORTON L, ABDUL-GHANI M. Renal, metabolic and cardiovascular considerations of SGLT2 inhibition [J]. *Nat Rev Nephrol*,2017,13(1):11-26.
- [4] MANCIA G, CANNON C P, TIKKANEN I, *et al.* Impact of empagliflozin on blood pressure in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension by background antihypertensive medication[J]. *Hypertension*,2016,68(6):1355-1364.
- [5] 路晨阳,贺秀,景娜. SGLT2 抑制剂对心力衰竭的影响[J]. *西部医学*,2019,31(3),470-473.
- [6] 郭诗哲. 钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂对糖尿病肾病保护机制的研究进展[J]. *复旦学报(医学版)*,2018,45(2),250-255.
- [7] MUSKIET M H A, TONNEIJCK L, SMITS M M, *et al.* GLP-1 and the kidney: from physiology to pharmacology and outcomes in diabetes [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2017,13(10):605-628.
- [8] 雷梓曦,王建平. 钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂与糖尿病肾病[J]. *中南医学科学杂志*, 2019,47(5):449-451.
- [9] 中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组. 中国糖尿病肾脏疾病防治临床指南[J]. *中华糖尿病杂志*, 2019,11(1):15-28.
- [10] 中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组. 糖尿病肾病防治专家共识(2014年版)[J]. *中华糖尿病杂志*, 2014,11(6):792-801.
- [11] NEAL B, PERKOVIC V, MAHAFFEY K W, *et al.* Canagli-

flozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(7): 644-657.

[12] AVIVIT CAHN, OFRI MOSEZON, ITAMAR RAZ, *et al.* Cardiorenal outcomes with dapagliflozin by baseline glucose lowering agents; Post hoc analyses from DECLARE-TIMI 58 [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2021, 23(1): 29-38

[13] ZINMAN B, WANNER C, LACHIN J M, *et al.* Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes and Mortality in Type 2 Diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(22): 2117-2128.

[14] NAUCK M A, DEL PRATO S, MEIER J J, *et al.* Dapagliflozin vs. glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycemic control with metformin: a randomized, 52-week, double-blind, active-controlled noninferiority trial [J]. *Diabetes Care*, 2011, 34(9): 2015-2022.

[15] ROSENSTOCK J, VICO M, WEI L, *et al.* Effects of dapagliflozin, an SGLT2 inhibitor, on HbA(1c), body weight, and hypoglycemia risk in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on pioglitazone monotherapy [J]. *Diabetes Care*, 2012, 35(7): 1473-1478.

[16] 关清华, 程岚, 旷劲松. 糖尿病肾病患者应用达格列净的临床疗效[J]. *中国现代医生*, 2021, 59(2): 4-7.

[17] 纪立农, 郭立新, 郭晓蕙, 等. 钠-葡萄糖共转运蛋白 2(SGLT2) 抑制剂临床合理应用中国专家建议[J]. *糖尿病天地*, 2016, 24(12): 865-870.

[18] 张德园, 钟兴, 潘天荣. 达格列净对血糖控制不佳的 2 型糖尿病患者肾脏保护作用的研究[J]. *中国糖尿病杂志*, 2019, 27(11): 806-811.

[19] 朱越萍. 糖尿病患者肾小球滤过率相关影响因素分析[J]. *糖尿病天地*, 2021, 18(1): 98-99.

[20] DE BOER I H, BANGALORE S, BENETOS A, *et al.* Diabetes and hypertension: a position statement by the American Diabetes Association [J]. *Diabetes Care*, 2017, 40: 1273-1284.

[21] 逢琪琪, 高倩, 苏俊平, 等. 达格列净对 2 型糖尿病患者血、尿电解质的影响[J]. *临床荟萃*, 2019, 34(9): 827-831.

[22] SAHASRABUDHE V, TERRA S G, HICKMAN A, *et al.* The Effect of Renal Impairment on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Ertugliflozin in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus [J]. *J Clin Pharmacol*, 2017, 57(11): 1432-1443.

[23] ZHANG M, ZHANG L, WU B, *et al.* Dapagliflozin treatment for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2014, 30(3): 204-221.

[24] 阳皓, 谭巧灵, 王岑, 等. 达格列净对早期 2 型糖尿病肾病患者尿微量白蛋白和促炎症因子的影响[J]. *华中科技大学学报(医学版)*, 2019, 48(4): 400-404.

[25] JABBOUR S, SEUFERT J, SCHEEN A, *et al.* Dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus: a pooled analysis of safety data from phase IIb/III clinical trials [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2017, 20(3): 620-628.

[26] SONESSON C, JOHANSSON PA, JOHNSON E, *et al.* Cardiovascular effects of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes and different risk categories: a meta-analysis [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2016, 15: 37.

(收稿日期: 2021-03-22; 修回日期: 2021-06-27; 编辑: 王小菊)

(上接第 228 页)

[13] 张湛英, 关礼贤, 赵振华, 等. 经尿道 2 μ m 钬激光剜除术治疗大体积前列腺增生的有效性及安全性[J]. *临床合理用药杂志*, 2021, 14(20): 164-166.

[14] 陈佳炜, 海波, 董伟, 等. 钬激光前列腺剜除术和经尿道前列腺电切术治疗良性前列腺增生疗效和安全性的 Meta 分析[J]. *临床泌尿外科杂志*, 2021, 36(06): 431-438.

[15] CORNU J N, AHYAI S, BACHMANN A, *et al.* A Systematic Review and Meta-analysis of Functional Outcomes and Complications Following Transurethral Procedures for Lower Urinary Tract Symptoms Resulting from Benign Prostatic Obstruction: An Update [J]. *Eur Urol*, 2015, 67(6): 1066-1096.

[16] TEICHMANN H O, HERRMANN T R, BACH T. Technical aspects of lasers in urology [J]. *World J Urol*, 2007, 25(3): 221-225.

[17] GU M, CHEN Y B, LIU C, *et al.* Comparison of Holmium Laser Enucleation and Plasmakinetic Resection of Prostate: A Randomized Trial with 72-Month Follow-Up [J]. *J Endourol*, 2018, 32(2): 139-143.

[18] BARBALAT Y, VELEZ M C, SAYEGH C I, *et al.* Evidence of the efficacy and safety of the thulium laser in the treatment of men with benign prostatic obstruction [J]. *Ther Adv Urol*, 2016, 8(3): 181-191.

[19] GILLING P J, AHO T F, FRAMPTON C M, *et al.* Holmium laser enucleation of the prostate: results at 6 years [J]. *Eur Urol*, 2008, 53(4): 744-749.

[20] 黄静波, 邱建新, 简伟明, 等. 四种经尿道前列腺剜除术的疗效和安全性比较[J]. *现代泌尿外科杂志*, 2020, 25(5): 405-408.

[21] XIAO K W, ZHOU L, HE Q, *et al.* Enucleation of the prostate for benign prostatic hyperplasia thulium laser versus holmium laser: a systematic review and meta-analysis [J]. *Lasers Med Sci*, 2019, 34(4): 815-826.

[22] SZLAUER R, GOTSCHL R, RAZMARIA A, *et al.* Endoscopic vaporesction of the prostate using the continuous-wave 2-microm thulium laser: outcome and demonstration of the surgical technique [J]. *Eur Urol*, 2009, 55(2): 368-375.

[23] 郭大勇, 李中泰, 闫俊岭, 等. 1.94 μ m 钬激光前列腺剜除术对良性前列腺增生患者性功能影响的研究[J]. *中国内镜杂志*, 2020, 11(13): 1-9.

[24] HERRMANN T R. Enucleation is enucleation is enucleation is enucleation [J]. *World J Urol*, 2016, 34(10): 1353-1355.

[25] WANI M M, SRIPRASAD S, BHAT T, *et al.* Is Thulium laser enucleation of prostate an alternative to Holmium and TURP surgeries—A systematic review [J]. *Turk J Urol*, 2020, 46(6): 419-426.

(收稿日期: 2021-04-01; 修回日期: 2021-07-22; 编辑: 王小菊)