

# 卡格列净治疗2型糖尿病合并心血管高风险患者的安全性及其对相关指标的影响<sup>△</sup>

翟鑫<sup>1</sup>,罗德钦<sup>2</sup>,管频<sup>1</sup>,江帆<sup>1</sup>,冯光球<sup>1</sup>,陈娟<sup>1</sup>,曾敏<sup>1#</sup>,钟春荣<sup>1</sup>,吴从印<sup>1</sup>(1.海南省人民医院/海南医学院附属海南医院保健中心四区,海口 570311;2.海口市人民医院/中南大学湘雅医学院附属海口医院内分泌代谢科,海口 570208)

中图分类号 R587.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2020)16-2005-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2020.16.16

**摘要** 目的:观察卡格列净治疗2型糖尿病合并心血管高风险患者的安全性及其对相关指标的影响。方法:选择2018年12月—2019年4月海南省人民医院和海口市人民医院收治的2型糖尿病合并心血管高风险患者306例,按随机数字表法分为观察组(153例)和对照组(153例)。对照组患者给予胰岛素、二甲双胍、磺酰脲类等常规降糖药物治疗;观察组患者在对照组治疗的基础上给予卡格列净片100 mg,每日1次,口服。两组患者的疗程均为1年。观察两组患者治疗前后糖化血红蛋白(HbA<sub>1c</sub>)水平和体质质量指数(BMI)、舒张压(SBP)、收缩压(DBP)和肾小球滤过率估计值(eGFR)并记录用药后安全性(心血管原因死亡、心肌梗死、缺血性卒中、心力衰竭住院、全因死亡等)和治疗期间严重不良反应/事件(低血糖、糖尿病酮症酸中毒、骨折、急性肾损伤等等)的发生情况。结果:对照组共有5例患者未完成随访,其中3例退出研究、2例失访;观察组共有4例患者未完成随访,其中1例退出研究、3例失访。治疗前,两组患者HbA<sub>1c</sub>水平和BMI、SBP、DBP、eGFR比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗后,两组患者HbA<sub>1c</sub>水平和观察组患者BMI、SBP均显著低于同组治疗前,且观察组显著低于对照组( $P<0.05$ );两组患者治疗后eGFR均显著高于同组治疗前,且观察组显著高于对照组( $P<0.05$ )。观察组患者心血管原因死亡发生率、全因死亡率均显著低于对照组( $P<0.05$ );两组患者其他安全性指标及严重不良反应/事件发生率比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。结论:卡格列净可显著降低2型糖尿病合并心血管高风险患者的心血管原因死亡及全因死亡的发生风险,改善其血糖、血压,且不会增加严重不良反应/事件的发生。

**关键词** 2型糖尿病;卡格列净;心血管;高风险;安全性

## Effects of Safety and Other Related Indexes of Canagliflozin in the Treatment of Type 2 Diabetes Complicated with High Risk of Cardiovascular Disease

ZHAI Xin<sup>1</sup>, LUO Deqin<sup>2</sup>, GUAN Pin<sup>1</sup>, JIANG Fan<sup>1</sup>, FENG Guangqiu<sup>1</sup>, CHEN Juan<sup>1</sup>, ZENG Min<sup>1</sup>, ZHONG Chunrong<sup>1</sup>, WU Congyin<sup>1</sup> (1. Health Care Zone 4, Hainan Provincial People's Hospital/Hainan Hospital Affiliated to Hainan Medical College, Haikou 570311, China; 2. Dept. of Endocrinology and Metabolism, Haikou People's Hospital/Haikou Hospital Affiliated to Xiangya Medical College, Central South University, Haikou 570208, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To observe the safety and other related indexes of canagliflozin in the treatment of type 2 diabetes complicated with high risk of cardiovascular disease. METHODS: Totally 306 patients, admitted to Hainan Provincial People's Hospital and Haikou People's Hospital, with type 2 diabetes complicated with high risk of cardiovascular disease were selected from Dec. 2018 to Apr. 2019. They were divided into observation group (153 cases) and control group (153 cases) according to random number table. The control group was treated with insulin, metformin or sulfonylureas conventional hypoglycemic therapy, and the observation group was treated with Canagliflozin tablets 100 mg, once a day, po, on the basis of control group. The course of treatment was 1 year in both groups. The levels of HbA<sub>1c</sub>, BMI, SBP, DBP and eGFR before and after treatment were observed in 2 groups, and the incidence of safety (including death from cardiovascular causes, myocardial infarction, ischemic stroke,

<sup>△</sup> 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81760054);海南省基础与应用基础研究计划(No.2019RC367)

\* 主治医师,硕士。研究方向:老年内分泌疾病。电话:0898-68622942。E-mail:zhaixin0123@126.com

# 通信作者:主任医师。研究方向:心血管疾病的诊治。电话:0898-68622946。E-mail:343080117@qq.com

hospitalization for heart failure and death from any cause etc.) after treatment and serious ADR/ADE (including hypoglycemia, diabetic ketoacidosis, fracture, acute kidney injury etc.) during the treatment were recorded. RESULTS: A total of 5 patients in the control group were not followed up, in which 3 quited and 2 were lost; and 4 patients in the

observation group were not followed up, in which 1 quited and 3 were lost. Before treatment, there were no statistical significance in the levels of HbA<sub>1c</sub>, BMI, SBP, DBP and eGFR between 2 groups ( $P>0.05$ ). After treatment, HbA<sub>1c</sub> levels of 2 groups, BMI and SBP of observation group were all significantly lower than those before treatment with the same group; HbA<sub>1c</sub> level and SBP of observation group were significantly lower than those of control group ( $P<0.05$ ). eGFR levels of 2 groups after treatment were significantly higher than before treatment with the same group, while the observation group was significantly higher than that of control group. The incidence of death from cardiovascular causes and death from any cause in observation group were significantly lower than control group ( $P<0.05$ ). There were no statistically significant differences in other safety indexes and the incidence of serious ADR/ADE between 2 groups ( $P>0.05$ ). CONCLUSIONS: Canagliflozin can significantly reduce the incidence of death from cardiovascular causes and death from any cause in type 2 diabetes patients complicated with high risk of cardiovascular disease, ameliorate blood glucose and blood pressure, and do not increase the occurrence of serious ADR/ADE.

**KEYWORDS** Type 2 diabetes; Canagliflozin; Cardiovascular; High risk; Safety

糖尿病是一类以血糖升高为特征的代谢性疾病,临床主要以由胰岛素分泌缺陷或胰岛素抵抗引起的2型糖尿病最为常见<sup>[1]</sup>。据2017年Ogurtsova K等<sup>[2]</sup>的统计,全世界约有4.15亿成年人患有2型糖尿病,其患病率呈逐年上升趋势,预计到2040年患病人数将超过6.40亿。2型糖尿病可引发动脉粥样硬化性心血管疾病、心力衰竭和肾脏疾病的不良结局<sup>[3-4]</sup>。2型糖尿病患者糖脂代谢紊乱,高血糖、高血脂等增加了粥样硬化性血管疾病发生的风险,而粥样硬化性血管疾病是2型糖尿病患者的首要致死原因<sup>[5]</sup>;此外,糖脂代谢紊乱还可导致心肌缺血和氧化应激的加重,影响心肌细胞对抗再灌注损伤的能力,从而导致心室壁结构重塑、心力衰竭,增加了心血管风险<sup>[6]</sup>。可见,如何保障2型糖尿病合并心血管高风险患者治疗过程中的心血管安全性显得至关重要。

卡格列净是一种选择性钠-葡萄糖协同转运蛋白2(Sodium-glucose cotransporter 2, SGLT2)抑制剂,具有阻止肾脏近端小管葡萄糖吸收、促进尿液中葡萄糖排泄等作用,临床常用于2型糖尿病血糖控制不佳患者的临床治疗<sup>[7]</sup>。达格列净、恩格列净等其他SGLT2抑制剂已经显示出良好的心血管作用,包括降低住院治疗患者的心力衰竭发生率、延缓肾脏及心血管疾病的发展<sup>[8-9]</sup>。然而,卡格列净用于部分2型糖尿病患者的心血管安全性尚未明确。为此,本研究探讨了卡格列净治疗2型糖尿病合并心血管高风险患者的安全性及其对相关指标的影响,旨在为临床用药提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入与排除标准

纳入标准:(1)依据世界卫生组织(WHO)的相关诊断标准<sup>[10]</sup>确诊为2型糖尿病;(2)年龄 $\geq 40$ 岁;(3)糖化血红蛋白(HbA<sub>1c</sub>)水平为6.5%~<12.0%;(4)肾小球滤过率估计值(eGFR) $\geq 60$  mL/(min $\cdot$ 1.73 m<sup>2</sup>);(4)至少具备以下心血管高风险中的1项:①患有动脉粥样硬化性心血管疾病,如冠状动脉疾病、外周动脉疾病、心力衰竭、脑血管疾病;②具有动脉粥样硬化性心血管疾病的危险

因素,如男性 $\geq 55$ 岁、女性 $\geq 60$ 岁,伴有高血压、血脂异常(低密度脂蛋白胆固醇水平 $> 130$  mg/dL或正在使用降血脂疗法)、吸烟等因素<sup>[11-12]</sup>。

排除标准:(1)入组前8周内发生急性心血管事件(急性冠状动脉综合征、失代偿性心力衰竭、短暂性脑缺血发作)者;(2)收缩压(SBP) $> 100$  mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)或舒张压(DBP) $> 180$  mmHg者;(3)1型糖尿病或继发性糖尿病者;(4)其他慢性疾病(如慢性阻塞性肺疾病、肝硬化、恶性肿瘤等)患者;(5)妊娠期或哺乳期妇女;(6)精神疾病患者。

### 1.2 研究对象

选择2018年12月—2019年4月海南省人民医院(164例)和海口市人民医院(142例)收治的2型糖尿病合并心血管高风险患者共306例,按随机数字表法分为对照组(153例)和观察组(153例)。两组患者的年龄、性别、体质指数(BMI)、吸烟史、病程、eGFR等基本资料比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性,详见表1(表中,由于同一患者可同时使用多种降糖药物和心血管疾病防治药物,故合计值大于患者数)。本研究方案经医院医学伦理委员会审批通过(海南省人民医院伦理委员会批号为:医伦研[2020]142号,海口市人民医院伦理委员会批号为:2017L02),所有患者及患者家属均签署知情同意书。

### 1.3 治疗方法

对照组患者给予胰岛素、二甲双胍、磺酰脲类等常规降糖药物治疗;观察组患者在对照组治疗的基础上给予卡格列净片{比利时 Janssen-Cilag International NV公司,注册证号:H20170375,规格:100 mg[以卡格列净无水物(C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>FO<sub>5</sub>S)计]}100 mg,每日1次,口服。两组患者疗程均为1年。治疗期间,所有患者每3个月进行1次门诊或病房随访,随访内容包括安全性事件评估(如心血管原因死亡、心肌梗死、缺血性卒中、心力衰竭、低血糖、尿酮症酸中毒、骨折、急性肾损伤、尿路感染、肝脏不良事件等)以及试验治疗方案的依从性评估(患者是

否按照治疗方案使用药物,有无更换治疗药物等)。在门诊或病房随访的间隔期,每月需与患者进行1次电话随访,询问其有无心血管不适。

表1 两组患者基本资料比较

Tab 1 Comparison of baseline data of patients between 2 groups

指标	对照组(n=153)	观察组(n=153)
年龄( $\bar{x}\pm s$ ),岁	63.2±7.1	63.9±8.3
男性/女性,例	89/64	87/66
BMI( $\bar{x}\pm s$ ),kg/m <sup>2</sup>	26.5±6.4	27.0±5.9
有吸烟史,例	75	77
2型糖尿病病程( $\bar{x}\pm s$ ),年	11.5±5.2	11.3±5.9
eGFR( $\bar{x}\pm s$ ),mL/(min·1.73m <sup>2</sup> )	84.0±16.5	84.3±15.8
动脉粥样硬化性心血管疾病,例(%)	61(39.87)	64(41.83)
冠状动脉疾病	53(34.64)	55(35.95)
外周动脉疾病	16(10.45)	14(9.15)
心力衰竭	13(8.50)	16(10.46)
脑血管疾病	17(11.11)	19(12.42)
降糖药物使用情况,例(%)		
胰岛素	133(86.93)	136(88.89)
二甲双胍	120(78.43)	117(76.47)
磺酰脲类	69(45.10)	71(46.41)
二肽基肽酶4抑制剂	27(17.65)	24(15.69)
胰高血糖素样肽1受体激动剂	9(5.88)	8(5.23)
心血管疾病防治药物使用情况,例(%)		
抗血小板药物	101(66.01)	99(64.71)
血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素II受体拮抗剂	114(74.51)	115(75.16)
β受体阻滞剂	88(57.52)	85(55.56)
他汀类/依泽替米贝	105(68.63)	109(71.24)
利尿剂	74(48.37)	73(47.71)

#### 1.4 观察指标

1.4.1 HbA<sub>1c</sub>水平和BMI、SBP、DBP、eGFR 观察两组患者治疗前后HbA<sub>1c</sub>水平和BMI、SBP、DBP、eGFR。HbA<sub>1c</sub>采用德国Bayer公司的DCA2000糖化血红蛋白检测仪测定;BMI=体质量(kg)/身高(m)<sup>2</sup>;SBP和DBP检测采用日本Omron公司的HBP-9021血压计检测。血清肌酐(Scr)检测采用美国Beckman Coulter公司的AU680型全自动生化分析仪,并计算eGFR:eGFR=175×Scr-1.234×年龄-0.179×性别(男性=1,女性=0.79)。

1.4.2 用药后安全性指标 本研究所指安全性主要包括心、肾血管安全性。主要安全性指标为心血管不良事件(MACE),包括心肌梗死、缺血性卒中、心血管原因死亡。次要安全性指标包括:心力衰竭住院、全因死亡、非心血管原因死亡、肾脏不良事件(eGFR持续降低≥40%且降至60 mL/(min·1.73m<sup>2</sup>)以下、新发终末期肾疾病或者肾脏原因死亡)。

1.4.3 严重不良反应/事件 观察两组患者治疗期间严重不良反应/事件的发生情况。包括低血糖、糖尿病酮症酸中毒、骨折、急性肾损伤、尿路感染、肝脏不良事件/延长住院时间、急性肝衰竭或需肝移植、坏疽、截肢、过敏

反应等。

#### 1.5 统计学方法

采用GraphPad Prism 5软件对数据进行统计分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 $t$ 检验;计数资料以例数或率表示,采用 $\chi^2$ 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

### 2 结果

#### 2.1 两组患者完成随访情况

对照组共有5例患者未完成随访,其中3例退出研究、2例失访;观察组共有4例患者未完成随访,其中1例退出研究、3例失访。所有退出患者均未发生不良反应/事件,其余患者均完成随访。

#### 2.2 两组患者治疗前后HbA<sub>1c</sub>水平和BMI、SBP、DBP、eGFR比较

治疗前,两组患者HbA<sub>1c</sub>水平和BMI、SBP、DBP、eGFR比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗后,两组患者HbA<sub>1c</sub>水平以及观察组患者BMI、SBP均显著低于同组治疗前,且观察组HbA<sub>1c</sub>水平和SBP均显著低于对照组( $P<0.05$ );两组患者eGFR均显著高于同组治疗前,且观察组显著高于对照组( $P<0.05$ ),详见表2。

表2 两组患者治疗前后HbA<sub>1c</sub>水平和BMI、SBP、DBP、eGFR比较( $\bar{x}\pm s$ )

Tab 2 Comparison of HbA<sub>1c</sub> level and BMI, SBP, DBP, eGFR between 2 groups before and after treatment( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	时间	HbA <sub>1c</sub> ,%	BMI,kg/m <sup>2</sup>	SBP,mmHg	DBP,mmHg	eGFR,mL/(min·1.73 m <sup>2</sup> )
对照组	148	治疗前	9.5±1.3	26.5±6.4	136.6±14.9	81.8±10.4	84.0±16.5
		治疗后	8.0±1.5*	25.7±5.9	134.8±11.3	79.3±11.3	91.3±20.6*
观察组	149	治疗前	9.3±1.5	27.0±7.4	135.8±15.5	80.9±10.8	85.3±15.8
		治疗后	7.6±1.3**	24.1±5.2*	132.2±11.2**	78.3±9.9	95.8±14.4**

注:与治疗前比较,\* $P<0.05$ ;与对照组比较,\*\* $P<0.05$

Notes: vs. before treatment, \* $P<0.05$ ; vs. control group \*\* $P<0.05$

#### 2.3 两组患者用药后安全性指标比较

观察组患者用药后心血管原因死亡率、全因死亡率均显著低于对照组( $P<0.05$ );其余安全性指标组间比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),详见表3。

表3 两组患者用药后安全性指标比较[例(%)]

Tab 3 Comparison of safety indexes between 2 groups after treatment[case(%)]

指标	对照组(n=148)	观察组(n=149)
MACE	18(12.16)	10(6.71)
心肌梗死	9(6.08)	6(4.03)
缺血性卒中	7(4.73)	7(4.70)
心血管原因死亡	8(5.34)	1(0.67)*
心力衰竭住院	5(3.38)	4(2.68)
全因死亡	13(8.78)	4(2.68)*
非心血管原因死亡	4(2.70)	5(3.36)
肾脏不良事件	7(4.73)	6(4.03)

注:与对照组比较,\* $P<0.05$

Notes: vs. control group, \* $P<0.05$

## 2.4 两组患者严重不良反应/事件发生率比较

两组患者低血糖、糖尿病酮症酸中毒等严重不良反应/事件及其总发生率比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ );两组患者均未出现坏疽、截肢、过敏反应等其他严重不良反应/事件,详见表4(表中,由于同一患者可同时发生各种严重的不良反应/事件,故合计值大于患者例数)。

表4 两组患者严重不良反应事件发生率比较[例(%)]  
Tab 4 Comparison of the incidence of severe adverse events between 2 groups[case(%)]

指标	对照组(n=148)	观察组(n=149)
严重不良反应/事件	22(14.86)	15(10.07)
低血糖	9(6.08)	4(2.68)
糖尿病酮症酸中毒	4(2.70)	2(1.34)
骨折	7(4.73)	7(4.70)
急性肾损伤	4(2.70)	2(1.34)
尿路感染	4(2.70)	9(6.04)
肝脏不良事件	6(4.05)	5(3.35)

## 3 讨论

2型糖尿病可增加患者心血管和肾脏疾病的发生风险<sup>[2]</sup>。有研究认为,SGLT2抑制剂可改善患者血糖、血压、体质量、肾内血流动力学和白蛋白尿等生理指标,降低严重心血管并发症、肾脏疾病和死亡的发生风险<sup>[13-14]</sup>。卡格列净为SGLT2抑制剂,是新型的2型糖尿病治疗药物,该药可通过增加尿糖排泄来降低2型糖尿病患者的血糖水平<sup>[7]</sup>;同时,SGLT2抑制剂还可促进尿钠排泄,具轻微的渗透性利尿和损失净热量的作用,可有助于减轻体质量和降低血压<sup>[15]</sup>。本研究结果显示,治疗后,两组患者HbA<sub>1c</sub>水平及观察组患者BMI、SBP均显著低于同组治疗前,且观察组HbA<sub>1c</sub>水平和SBP显著低于对照组;两组患者eGFR均显著高于同组治疗前,且观察组eGFR显著高于对照组。这提示在常规治疗的基础上,加用卡格列净能进一步降低患者的血糖及血压。该结果与夏芳等<sup>[16]</sup>报道结果一致。

本研究结果显示,观察组患者心血管原因死亡率均显著低于对照组。这提示加用卡格列净可显著降低2型糖尿病合并心血管高风险患者的心血管原因死亡率。两组患者肾脏不良事件的发生率无明显差异。全因死亡(包括心血管原因死亡和非心血管原因死亡)的发生率组间比较结果显示,观察组显著低于对照组,其中两组患者非心血管原因死亡率无显著差异,则可认为全因死亡率的差异主要是由心血管原因死亡发生率引起的。该结果提示,卡格列净可能具有一定的心血管保护作用。

有研究显示,SGLT2抑制剂具有多种效果,但学者普遍认为控制改善血糖、降低血压及肾小球内压力、改善容量负荷过重均为其可能的合理保护机制<sup>[15-19]</sup>。也有

研究认为,SGLT2抑制剂可通过促进钠排泄来降低血压和体质量,减轻炎症和氧化应激,从而发挥改善动脉硬化、调节肾功能和保护心脏的作用<sup>[13,20-21]</sup>。但这些研究多集中在心肌代谢方面,如胰高血糖素处理的改变、葡萄糖毒性的降低、向脂肪酸代谢的转变以及心脏重塑的减弱<sup>[22-23]</sup>。使用SGLT2抑制剂可增加血清酮体水平,与葡萄糖或脂肪酸相比,酮体可能是对心脏更有利的能量底物<sup>[24]</sup>。以上研究从不同的机制方面阐明了SGLT2抑制剂对心血管的有利影响。卡格列净作为SGLT2抑制剂的一种,可能通过上述机制发挥了心血管保护作用。

本研究结果显示,两组患者多种严重不良反应/事件发生率及总发生率比较,差异均无统计学意义。本结果与该类药物已知的安全性结果一致<sup>[25]</sup>。既往已有报道,卡格列净可能会增加骨折风险<sup>[8,26-27]</sup>。但在本研究中,两组患者骨折发生率的差异均无统计学意义。其原因可能与本研究纳入的样本量较小、观察时间较短有关,因此需在后续研究中进一步探讨。此外,虽然观察组患者尿路感染发生率略高于对照组,但组间比较差异无统计学意义。这与李宁等<sup>[28]</sup>报道结果一致。因此,在伴有泌尿生殖系统感染的患者中使用卡格列净,应密切关注其泌尿系统不良反应/事件的发生。

综上所述,卡格列净可显著降低2型糖尿病合并心血管高风险患者的心血管原因死亡及全因死亡的发生风险,改善血糖、血压,且不会增加严重不良反应/事件的发生。本研究也存在一定的局限性,如纳入的样本量较小、观察时间较短、重要结局的事件(心血管原因死亡、心肌梗死或缺血性卒中)极少,因此本研究可能会出现假阴性结果,故有待扩大样本量、延长随访时间来进一步验证。

## 参考文献

- [1] 杨大伟,王民登,吴标良,等.胰岛素抵抗的研究进展[J]. 右江医学,2019,47(6):472-475.
- [2] OGURTSOVA K, DA ROCHA FERNANDES JD, HUANG Y, et al. IDF diabetes atlas: global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2017. DOI:10.1016/j.diabres.2017.03.024.
- [3] AHMAD FS, NING H, RICH JD, et al. Hypertension, obesity, diabetes, and heart failure-free survival: the cardiovascular disease lifetime risk pooling project[J]. *JACC Heart Fail*, 2016, 4(12):911-919.
- [4] YANCY CW, JESSUP M, BOZKURT B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines and the heart failure society of America [J]. *Circulation*, 2017, 136

- (6):e137-e161.
- [ 5 ] 中华医学会内分泌学分会.中国成人2型糖尿病患者动脉粥样硬化性心脑血管疾病分级预防指南[J].中华内分泌代谢杂志,2016,32(7):540-545.
- [ 6 ] 孙洋,赵红.糖尿病冠状动脉硬化性心脏病中心肌损伤与氧化应激的关系[J].中国循环杂志,2014,29(11):952-954.
- [ 7 ] 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.
- [ 8 ] 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.
- [ 9 ] 刘天碧,门鹏,翟所迪,等.恩格列净治疗2型糖尿病的有效性和安全性的循证评价[J].中国新药杂志,2019,28(7):877-885.
- [10] 程莹,潘长玉.糖尿病和中间高血糖的定义和诊断:WHO/IDF 评议报告[J].中华内分泌代谢杂志,2006,22(6):627-638.
- [11] 诸骏仁,高润霖,赵水平,等.中国成人血脂异常防治指南:2016年修订版[J].中国循环杂志,2016,31(10):937-953.
- [12] 中国心血管病风险评估和管理指南编写联合委员会.中国心血管病风险评估和管理指南[J].中国循环杂志,2019,34(1):4-28.
- [13] HEERSPINK HJ, PERKINS BA, FITCHETT DH, et al. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors in the treatment of diabetes mellitus: cardiovascular and kidney effects, potential mechanisms, and clinical applications[J]. *Circulation*, 2016, 134(10):752-772.
- [14] MAHAFFEY KW, NEAL B, PERKOVIC V, et al. Canagliflozin for primary and secondary prevention of cardiovascular events: results from the canvas program (canagliflozin cardiovascular assessment study) [J]. *Circulation*, 2018, 137(4):323-334.
- [15] VALLON V, THOMSON SC. Targeting renal glucose reabsorption to treat hyperglycaemia: the pleiotropic effects of SGLT2 inhibition[J]. *Diabetologia*, 2017, 60(2):215-225.
- [16] 夏芳,阿荣,叶立英,等.卡格列净联合甘精胰岛素对首诊2型糖尿病患者的疗效[J].浙江实用医学,2019,24(4):260-262.
- [17] VALLIANOU NG, GELADARI E, KAZAZIS CE. SGLT-2 inhibitors: their pleiotropic properties[J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2017, 11(4):311-315.
- [18] XIE X, ATKINS E, LV J, et al. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet*, 2016, 387(10017):435-443.
- [19] ZOUNGAS S, ARIMA H, GERSTEIN HC, et al. Effects of intensive glucose control on microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2017, 5(6):431-437.
- [20] KALRA S. Sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors and cardiovascular disease: a systematic review[J]. *Cardiol Ther*, 2016, 5(2):161-168.
- [21] INZUCCHI SE, ZINMAN B, WANNER C, et al. SGLT-2 inhibitors and cardiovascular risk: proposed pathways and review of ongoing outcome trials[J]. *Diab Vasc Dis Res*, 2015, 12(2):90-100.
- [22] YE Y, BAJAJ M, YANG HC, et al. SGLT-2 inhibition with dapagliflozin reduces the activation of the Nlrp3/ASC inflammasome and attenuates the development of diabetic cardiomyopathy in mice with type 2 diabetes. further augmentation of the effects with saxagliptin, a DPP4 inhibitor[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2017, 31(2):119-132.
- [23] SATTAR N, MCLAREN J, KRISTENSEN SL, et al. SGLT2 Inhibition and cardiovascular events: why did EMPA-REG outcomes surprise and what were the likely mechanisms? [J]. *Diabetologia*, 2016, 59(7):1333-1339.
- [24] FERRANNINI E, MARK M, MAYOUX E. CV protection in the EMPA-REG OUTCOME trial: a “thrifty substrate” hypothesis[J]. *Diabetes Care*, 2016, 39(7):1108-1114.
- [25] WU JH, FOOTE C, BLOMSTER J, et al. Effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on cardiovascular events, death, and major safety outcomes in adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2016, 4(5):411-419.
- [26] 彭净,马洁,曹晓孚,等.新型降糖药与骨折风险关系的研究进展[J].药物不良反应杂志,2019,21(6):435-440.
- [27] NEAL B, PERKOVIC V, MAHAFFEY KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(7):644-657.
- [28] 李宁,高政南,李欣宇,等.卡格列净联合胰岛素治疗肥胖或超重2型糖尿病患者的临床观察[J].中国慢性病预防与控制,2019,27(9):702-704.

(收稿日期:2020-05-08 修回日期:2020-07-06)

(编辑:陈宏)