

· 循证医学 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.02.026

钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂对 2 型糖尿病患者蛋白尿影响的系统评价

张欣, 杨鹏飞, 胡玉栋, 袁欣, 廖晓辉[△]
(重庆医科大学附属第二医院肾内科 400010)

[摘要] **目的** 系统评价钠-葡萄糖共转运蛋白 2(SGLT2) 抑制剂对 2 型糖尿病患者蛋白尿的影响。**方法** 检索 PubMed、Embase、Cochrane Library 数据库收录的从建库至 2020 年 3 月发表的关于 SGLT2 抑制剂对蛋白尿影响的英文文献, 并对纳入文献进行质量评价, 通过阅读文献获取研究设计、研究对象、临床表现(包括基线资料)、尿清蛋白/肌酐比值(UACR)的效应值、安全性等信息。**结果** 根据检索策略, 共纳入文献 7 篇, 均为较大样本的随机对照试验, 干预时间至少为 12 周, 分析患者 12 049 例。结果发现, 不同剂量、种类的 SGLT-2 抑制剂药物均有降低 2 型糖尿病患者蛋白尿的作用, 且鲜见严重不良反应。**结论** 合并微-大量蛋白尿的 2 型糖尿病患者经 SGLT2 抑制剂治疗后, 蛋白尿有显著降低且安全性良好。

[关键词] 糖尿病, 2 型; 钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂; 蛋白尿; 尿清蛋白/肌酐比值; 系统评价

[中图分类号] R587.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2021)02-0297-07

Effect of inhibitors of sodium-glucose co-transporter 2 on albuminuria in patients with type 2 diabetes: a systematic review

ZHANG Xin, YANG Pengfei, HU Yudong, YUAN Xin, LIAO Xiaohui[△]
(Department of Nephrology, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China)

[Abstract] **Objective** To evaluate the effects of sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors on albuminuria in type 2 diabetic patients. **Methods** English literatures on the effect of SGLT2 inhibitors on albuminuria were retrieved from PubMed, Embase and Cochrane Library databases from establishment to March 2020, and the quality of the included literature was evaluated. Research design, subjects, clinical manifestations (including baseline data), effect of urinary albumin / creatinine ratio (UACR) and other information were obtained by reading the literatures. **Results** According to the retrieval strategy, 7 articles were included totally, all of which were randomized controlled trials with a large number of samples. The intervention time was at least 12 weeks, and 12 049 patients were analyzed. It was found that different doses and types of SGLT-2 inhibitors had the effect of reducing albuminuria in patients with type 2 diabetes and severe adverse reaction were rarely seen. **Conclusion** After treatment with SGLT2 inhibitors, the level of albuminuria decreased significantly in patients with type 2 diabetes mellitus combined with micro-macro albuminuria, and the safety profile is good.

[Key words] diabetes mellitus, type 2; sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor; proteinuria; urinary albumin-to-creatinine ratio; systematic analysis

2 型糖尿病是世界范围内的健康问题, 2019 年全球糖尿病患病率约为 9.3%(4.63 亿人), 预计到 2030 年将上升至约 10.2%(5.78 亿人), 到 2045 年将上升至约 10.9%(7 亿人)^[1]。糖尿病肾病是 2 型糖尿病的常见并发症之一, 临床上以持续清蛋白尿或(和)肾小球滤过率进行性下降为主要特征, 约 42.3% 的糖尿病患者出现该并发症^[2-3], 其也是导致终末期肾病(end stage renal disease, ESRD)近几十年在全球范围

内大量增加的主要原因之一^[4]。有大型临床研究的荟萃分析提示, 在其他肾脏疾病标志物不变的情况下, 减少 30% 的蛋白尿可能使 ESRD 的发生风险降低约 30%^[5]。同时蛋白尿的增多是影响 2 型糖尿病患者心血管和肾脏预后的独立危险因素, 与全因死亡率及心血管和肾脏联合终点(包括心血管原因死亡、非致命性心肌梗死、非致命性卒中、心力衰竭住院治疗及开始透析、基线血清肌酐的加倍等)之间有明确的

相关性^[6-8]。因此,降蛋白尿的治疗在 2 型糖尿病患者中尤为重要。结合 2019 年美国糖尿病学会临床指南,目前针对糖尿病患者蛋白尿的治疗方式仍是依靠肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (renin-angiotensin-aldosterone system, RAS) 抑制剂,包括血管紧张素转化酶抑制剂 (angiotensin converting enzyme inhibitors, ACEI) 和血管紧张素 II 受体阻滞剂 (angiotensin receptor blocker, ARB)。钠-葡萄糖共转运蛋白 2 (sodium-glucose co-transporter 2, SGLT2) 抑制剂是一种新型的降糖药物,通过阻断肾脏近端小管中葡萄糖的重吸收,提高尿糖的葡萄糖排泄,以非依赖胰岛素的方式改善血糖水平^[9],其对心血管的益处及对肾脏结局的改善均有大型的临床试验予以证明^[10]。现已有不少临床研究提示,SGLT2 抑制剂对降低 2 型糖尿病患者蛋白尿有显著效果,本文主要就 SGLT-2 抑制剂针对 2 型糖尿病患者蛋白尿的影响作一系统评价,旨在为 2 型糖尿病患者针对蛋白尿的治疗提供更可靠的证据。

1 资料与方法

1.1 文献检索

以“empagliflozin”“dapagliflozin”“canagliflozin”“sodium-glucose co-transporter 2(SGLT-2)”“diabetic nephropathy (DKD)”“proteinuria”“albuminuria”“urinary albumin to creatinine ratio (ACR,UACR)”为检索词,检索 PubMed、Embase、Cochrane Library 数据库收录的从建库至 2020 年 3 月发表的关于 SGLT-2 抑制剂对蛋白尿影响的相关文献。

1.2 纳入标准及排除标准

纳入标准:(1)针对确诊 2 型糖尿病的成年患者的研究;(2)文献中有 SGLT2 抑制剂对患者蛋白尿的疗效评价;(3)随机对照试验(RCT)。排除标准:(1)排除针对同一研究重复报道的文献;(2)非英文文献;(3)无法获取全文的文献。

1.3 文献筛选和资料提取

由两名研究者独立对文献进行筛选,意见出现不一致时讨论解决,以降低误排率,提高准确性。由两名研究者对纳入文献中的资料进行提取:(1)患者基本信息,包括性别、年龄、基础药物治疗等;(2)临床资料,包括体重指数(BMI)、估算的肾小球滤过率(eGFR)、糖化血红蛋白(HA1c)、收缩压、尿清蛋白/肌酐比值(UACR)等;(3)研究组别、干预方式及时间;(4)针对患者清蛋白尿的治疗效果及安全性的评价。将上述信息逐一记录、相互复核并录入 Excel 表格记录。

1.4 效应指标

提取干预组、对照组与基线相比 UACR 的变化值或两组变化值的平均差值,作为 SGLT-2 抑制剂降低蛋白尿的效果评价;同时,对纳入样本观察期间出现的药物反应不良事件的描述和统计结果进行提取,

用以评价 SGLT-2 抑制剂对 2 型糖尿病合并蛋白尿患者的安全性。

1.5 统计学处理

对于能提取到干预组、对照组两组基线及效应值的数据,双人提取、核对;针对仅有干预组、对照组两组变化值的平均差值文献,核对后录入 Excel2003 进行定性汇总分析。

2 结果

2.1 文献检索结果

根据检索策略,共检索到文献 372 篇,阅读标题、摘要后,排除 345 篇动物实验、综述类等文献。查找并阅读全文,筛除涵盖重复报道队列、前瞻性或回顾性队列研究、非标准 RCT、未提供效应值等文献,排除 20 篇,最终纳入 7 篇用于系统评价^[11-17],其中包含恩格列净 1 篇^[11]、卡格列净 1 篇^[12]、达格列净 5 篇^[13-17]。文献中使用 SGLT-2 抑制剂的 2 型糖尿病患者共 16 102 例,包含患者蛋白尿改善效果数据的患者共 12 049 例,其中使用恩格列净 6 953 例,卡格列净 1 450 例,达格列净 3 646 例。纳入文献中 6 篇^[11,13-17]为 SGLT-2 抑制剂与安慰剂对照,1 篇^[12]为 SGLT-2 抑制剂与格列美脲对照。本研究文献纳入流程图,见图 1。

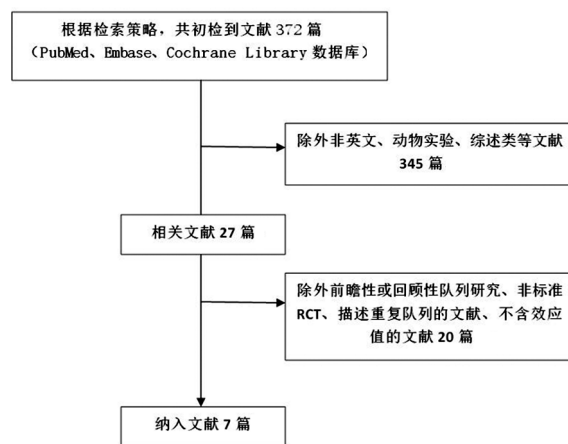


图 1 文献纳入流程图

2.2 纳入文献质量评价

纳入文献按照 Cochrane 偏倚评价工具从随机分配方法、分配方案隐藏、盲法、结果数据的完整性、选择性报告研究结果、其他偏倚来源 6 个方面进行质量评价,评价结果见图 2。

2.3 纳入文献的基本特征及研究设计

纳入文献中,2 篇^[11,15]有较大的性别差异,患者群体以男性为主。纳入病例以中老年患者为主,其平均年龄为 54.7~64.5 岁,平均 BMI 为 27.5~32.2 kg/m²,所有患者的 eGFR 均大于 20 mL·min⁻¹·(1.73 m²)⁻¹,平均 HA1c 水平波动在 7.8%~8.4%,平均收缩压在 125.3~151.6 mm Hg,所有文献均未提及除外使用 ACEI 及 ARB 的患者,未提及

除外合并使用其他类别降糖药物的患者。关于研究的设计,5 篇文献^[11-13,15-16]为 3 个组别,涉及不同剂量的 SGLT-2 抑制剂及对照组;2 篇^[14,17]为两个组别,涉及单一剂量的 SGLT-2 抑制剂及对照组。具体资料特征及研究设计情况见表 1。

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
David ZI Cherney 2017	+	+	+	+	+	+	?
H. J. L. Heerspink 2016	?	+	+	+	?	+	?
Hiddo J. L. 2017	+	+	+	+	+	+	?
Paola Fioretto 2016	?	?	+	+	+	+	?
Pollock, C 2019	+	+	+	+	+	+	?
Sergei Petrykiv 2017	?	?	?	?	?	?	+
YANG Wenyong 2017	?	?	+	+	?	?	+

图 2 质量方法学评价图

2.4 疗效评价

2.4.1 UACR

纳入文献中,均以干预组与对照组两组组间 UACR 变化的平均差值作为描述患者蛋白尿变化的效应值,均定义 UACR < 30 mg/g 为正常, UACR 30~300 mg/g 为微量蛋白尿, > 300 mg/g 为大量蛋白尿。所有文献均包含针对 UACR ≥ 30 mg/g, 即微-大量蛋白尿患者的疗效评价,且与对照组相比,均提示 UACR 明显降低。其中,CHERNEY 等^[11]及 YANG 等^[16]的研究,对正常蛋白尿及微-大量蛋白尿的患者分别做分析,其研究结果提示对于 UACR < 30 mg/g 的患者, SGLT-2 抑制剂降低蛋白尿的效果不及 UACR ≥ 30 mg/g 的患者,而对于微量蛋白尿及大量蛋白尿,与安慰剂相比, UACR 的最小二乘均值差分别为 -42% (95% CI: -49% ~ -34%)、-49% (95% CI: -60% ~ -36%)。YANG 等^[16]研究提示,对于 UACR ≤ 30 mg/g 的患者, SGLT-2 抑制剂并没有进一步降低其清蛋白尿的作用,与安慰剂相比,给予达格列净 5、10 mg, UACR 的平均变化值分别为 8.9% (95% CI: -2.8% ~ 21.9%)、2.7% (95% CI: -8.4% ~ 15.2%)。HEERSPINK 等^[12]的研究中,予以中位 UACR 为 8.7(5.74, 17.52)mg/g 的 483 例患者不同剂量的卡格列净,筛选出其中 UACR ≥ 30 mg/g 的患者做亚组分析,均提示药物降低微-大量清蛋

白尿的效果较正常清蛋白尿明显。共有 4 篇文献^[11-13,16]干预组设计有不同剂量的 SGLT-2 抑制剂,其中有 3 篇^[12-13,16]分别给出了不同剂量的 SGLT2 抑制剂对 UACR 的影响,均提示更大剂量的 SGLT2 抑制剂对降低 UACR 的效果更佳。FIORETTO 等^[13]研究提示,给予平均 UACR 为 82.2 mg/g 的干预组一达格列净 5 mg/d, 给予平均 UACR 为 68.3 mg/g 的干预组二达格列净 10 mg/d, 与安慰剂相比, UACR 平均变化值分别 -43.8% (95% CI: -71.0% ~ -9.0%)、-57.2% (95% CI: -77.1% ~ -20.1%)。

纳入文献中,仅有 POLLOCK 等^[15]的研究涉及 SGLT2 抑制剂与其他药物联合使用的情况,对于微-大量蛋白尿患者,达格列净 10 mg/d 干预组和达格列净 10 mg + 沙格列汀 2.5 mg/d 干预组,与安慰剂组相比, UACR 降低的平均差值分别为 -21.0% (95% CI: -34.1% ~ -5.2%)、-38.0% (95% CI: -48.2% ~ -25.8%), 见表 2。

2.4.2 eGFR

所有研究均对于纳入患者的 eGFR 没有过高要求,但从基线资料的平均 eGFR 水平来看,有 5 篇^[11-12,14,16-17]文献纳入的大部分患者为肾小球滤过功能轻微受损。FIORETTO 等^[13]的研究针对 eGFR 30~59 mL · min⁻¹ · (1.73 m²)⁻¹ 的患者, POLLOCK 等^[15]的研究样本平均 eGFR 为 49.0 mL · min⁻¹ · (1.73 m²)⁻¹, 两篇研究均提示在肾功能中度受损的患者中, SGLT-2 抑制剂仍有非常显著地降低蛋白尿的效果。PETRYKIV 等^[17]的研究将纳入患者按照 eGFR 水平分组, eGFR ≥ 90、60 ~ < 90、45 ~ < 60 mL · min⁻¹ · (1.73 m²)⁻¹ 的 3 个组别分别随机予以达格列净 10 mg/d 或安慰剂,与安慰剂相比, UACR 改变的平均差值分别为 -16.1% (95% CI: -32.3% ~ 3.8%)、-23.3% (95% CI: -35.5% ~ -8.7%)、-38.3% (95% CI: -54.4% ~ -16.6%)。见表 2。

2.5 安全性评价

纳入的文献均有对所纳入样本在研究时长内发生药物不良反应事件的统计分析,研究提示,严重的、导致停药的不良反应在 SGLT2 抑制剂干预组和对照组间,差异无统计学意义^[11,14,17]。多数研究提及 SGLT2 抑制剂干预组使患者的泌尿道、生殖道的感染率略有增高,这与其降糖机制导致的患者尿糖含量增加相关^[11,14-17]。轻度的低血糖病例也有报道^[11,15-16]。此外,有研究报道,使用 SGLT-抑制剂后会有短期的 eGFR 下降,但多数为轻度且可逆^[12,16]。PETRYKIV 等^[17]对不同 eGFR 水平患者分组研究后发现,对于 eGFR 最低的组别[eGFR 45 ~ < 60 mL · min⁻¹ · (1.73 m²)⁻¹], 不良事件及严重不良事件的发生率最高,但干预组和安慰剂组无明显差异;以肌

酞升高为主的肾脏不良事件, SGLT2 抑制剂干预组发生率高于安慰剂组, 但其低血糖发生率较其他组低。在血栓栓塞、骨折、肝损伤、恶性肿瘤等不良事件中, SGLT-2 抑制剂干预组与对照组间无明显差异^[11,15]。

表 1 纳入文献具体资料特征及分组情况

文献	年份(年)	组别	样本量(n)	研究时间
CHERNEY 等 ^[11]	2017	EMPA 10 mg/d、EMPA 25 mg/d、PBO	7 020(6 953)	2.6 年
HEERSPINK 等 ^[12]	2017	CANA 100 mg/d、CANA 300 mg/d、GLIM 6~8 mg/d	1 450	104 周
FIORETTO 等 ^[13]	2016	DAPA 5 mg/d、DAPA 10 mg/d、PBO	252(166)	104 周
HEERSPINK 等 ^[14]	2016	DAPA 10 mg/d、PBO	1 062(356)	12 周
POLLOCK 等 ^[15]	2019	DAPA 10 mg/d、DAPA 10 mg/d+SAXA 2.5 mg/d、PBO	461	24 周
YANG 等 ^[16]	2017	DAPA 5 mg/d、DAPA 10 mg/d、PBO	1 453	24 周
PETRYKIV 等 ^[17]	2017	DAPA 10 mg/d、PBO	4 404(1 210)	24 周

文献	年份(年)	基线资料							其他治疗
		女性比例(%)	年龄(岁)	BMI(kg/m ²)	eGFR[mL·min ⁻¹ ·(1.73 m ²) ⁻¹]	HAb1c(%)	收缩压(mm Hg)	ACEI/ARB(%)	
CHERNEY 等 ^[11]	2017	28.6	63.2	30.6	74.0	8.1	135.4	组间无明显差异	背景降糖方案及标准护理
HEERSPINK 等 ^[12]	2017	47.9	56.2	NR	90.2	7.8	129.8	60.8	二甲双胍($\geq 2 000$ mg/d), 如不耐受, $\geq 1 500$ mg/d 即可
FIORETTO 等 ^[13]	2016	NR	NR	NR	NR	8.4	135.4	NR	背景降糖方案
HEERSPINK 等 ^[14]	2016	36	55.0	31.4	84	8.1	151.6	100	基本降糖治疗及稳定剂量的RAS抑制剂
POLLOCK 等 ^[15]	2019	29.2	64.5	30.5	49.0	8.4	139.3	98.7	背景降糖治疗
YANG 等 ^[16]	2017	42.8	54.7	27.5	93.8	8.1	125.3	NR	NR
PETRYKIV 等 ^[17]	2017	42.1	58.8	32.2	81.6	8.2	131.7	NR	NR

NR: 文献中未报道; EMPA: 恩格列净; CANA: 卡格列净; DAPA: 达格列净; SAXA: 沙格列汀; GLIM: 格列美脲; PBO: 安慰剂。

表 2 纳入文献的数据资料

文献	年份(年)	亚组	UCAR(mg/g)			eGFR[mL·min ⁻¹ ·(1.73 m ²) ⁻¹]
			样本量(n/n)	干预组	对照组	
CHERNEY 等 ^[11]	2017	正常	1 985/959	NR	NR	≥ 30
		微量蛋白尿	933/422	NR	NR	
		大量	307/140	NR	NR	
HEERSPINK 等 ^[12]	2017	总体	483/482	8.7(5.74, 17.52)	8.2(5.8, 18.0)	≥ 55
			485/482	8.6(5.28, 20.64)		
		微-大量蛋白尿	76/76	56.5(40.2, 115.5)	60.1(41.3, 124.9)	
			78/76	75.2(43.4, 173.1)		
FIORETTO 等 ^[13]	2016		53/57	82.2	78.9	30~59
			56/57	68.3		
HEERSPINK 等 ^[14]	2016		167/189	75.0(44.0, 267.0)	78.0(44.0, 267.0)	≥ 60
POLLOCK 等 ^[15]	2019		145/148	270.0(69, 751)	257.5(80, 949)	20~80
			155/148	218.4(74, 936)		
YANG 等 ^[16]	2017	正常	380/366	NR	NR	≥ 30
			356/366	NR	NR	
		微-大量蛋白尿	111/131	NR	NR	
			109/131	NR	NR	
PETRYKIV 等 ^[17]	2017	eGFR ^a ≥ 90	575/635	76.0(43.0, 155.0)	77.5(45.0, 207.0)	≥ 45
		60 \leq eGFR ^a < 90		85.5(47.0, 167.0)	77.5(44.0, 167.0)	
		45 \leq eGFR ^a < 60		76.0(47.0, 162.0)	88.5(48.0, 297.0)	

续表 2 纳入文献的数据资料

文献	年份 (年)	给药方式	UCAR 范围 (mg/g)	结局	
				平均差值及其 95%CI(%)	P
CHERNEY 等 ^[11]	2017	EMPA 10 或 25 mg/d vs. PBO	<30	-15(-22~-7)	0.0004
		EMPA 10 或 25 mg/d vs. PBO	30~300	-42(-49~-34)	<0.0001
		EMPA 10 或 25 mg/d vs. PBO	>300	-49(-60~-36)	<0.0001
HEERSPINK 等 ^[12]	2017	CANA 100 mg/d vs. GLIM 6~8 mg/d	NR	-5.7(-13.1~2.3)	0.16
		CANA 300 mg/d vs. GLIM 6~8 mg/d	NR	-11.2(-18.3~-3.6)	<0.01
		CANA 100 mg/d vs GLIM 6~8 mg/d	≥30	-31.7(-48.9~-8.6)	0.01
		CANA 300 mg/d vs. GLIM 6~8 mg/d		-49.3(-62.2~-31.9)	<0.001
FIORETTO 等 ^[13]	2016	DAPA 5 mg/d vs PBO	≥30	-43.8(-71.0~9.0)	NR
		DAPA 10 mg/d vs. PBO		-57.2(-77.1~-20.1)	NR
HEERSPINK 等 ^[14]	2016	DAPA 10 mg/d vs. PBO	≥30	-33.2(-45.4~-18.2)	NR
POLLOCK 等 ^[15]	2019	DAPA 10 mg/d vs. PBO	30~3 500	-21.0(-34.1~-5.2)	0.011
		DAPA 10 mg/d+SAXA 2.5 mg/d vs. PBO		-38.0(-48.2~-25.8)	<0.0001
YANG 等 ^[16]	2017	DAPA 5 mg/d vs. PBO	<30	8.9(-2.8~21.9)	NR
		DAPA 10 mg/d vs. PBO		2.7(-8.4~15.2)	NR
		DAPA 5 mg/d vs. PBO	≥30	-15.2(-33.4~8.2)	NR
		DAPA 10 mg/d vs. PBO		-23.6(-40.5~-1.9)	NR
PETRYKIV 等 ^[17]	2017	DAPA 10 mg/d vs. PBO	≥30	-16.1(-32.3~3.8)	<0.001
				-23.3(-35.5~-8.7)	<0.001
				-38.3(-54.4~-16.6)	<0.001

NR:文献中未报道;EMPA;恩格列净;CANA;卡格列净;DAPA;达格列净;SAXA;沙格列汀;GLIM;格列美脲;PBO;安慰剂;^a:eGFR 单位为 $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 。

3 讨 论

SGLT2 抑制剂的降糖作用取决于葡萄糖的充分肾滤过,随着患者肾功能的衰减,肾小球滤过功能逐渐变差,尿糖减少,其降糖效果会随之衰减,再加上慢性肾脏病(CKD)患者使用 SGLT2 抑制剂时有增加急性肾损伤的风险,故目前不推荐用于肾功能中度及以上损伤患者,恩格列净及卡格列净推荐用于 $\text{eGFR} \geq 45 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 的患者,达格列净推荐用于 $\text{eGFR} \geq 60 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 的患者^[18-20]。目前已有多个临床证据表明,SGLT2 抑制剂有降低 2 型糖尿病合并 CKD 患者全因死亡率、心血管和肾脏联合终点的发生率、eGFR 斜率、体重、血压、蛋白尿等作用^[19,21-22]。这提示 SGLT-2 应用于 2 型糖尿病合并肾脏病的患者,尤其是 CKD3 期及以上的患者,需要更多地研究权衡其收益和安全性。

现有证据表明,SGLT-2 抑制剂的肾保护功能是独立于降糖功能的^[11-12,19],这是由于其不依赖于血糖水平肾保护的机制。SGLT-2 抑制剂减少了近端小管对钠的重吸收,从而增加了远端钠向致密斑的传递,引起了肾小管-肾小球负反馈,导致入球小动脉收缩,减轻了肾小球高滤过状态,这与临床中观察到的使用 SGLT-2 抑制剂后,部分患者出现 eGFR 的一过性、可

逆性下降,随后出现肾功能稳定、蛋白尿减少的现象相吻合^[12,21,23]。也有临床研究表明,恩格列净降低蛋白尿的作用,在停药 4 周后可逆,这也印证了 SGLT-2 抑制剂包括降低蛋白尿在内的肾保护作用是通过调节血流动力学实现的^[22]。同时有研究发现,改善肾氧和、减少肾组织内炎症也可能是 SGLT-2 抑制剂实现肾保护的机制^[24]。这表明 SGLT-2 抑制剂未来很有可能在 1 型糖尿病、非糖尿病性 CKD,尤其是蛋白尿的治疗中发挥作用^[25],这一结论在动物实验中已有证实^[26],但还需要更多临床证据的支持。

RAS 抑制剂兼具降蛋白尿、降血压、减少心血管事件发生风险等作用,在糖尿病合并原发性高血压、糖尿病肾病患者中使用极为广泛,尚无文献指出 SGLT2 抑制剂与 RAS 抑制剂联用的安全性问题。SCHOLTES 等^[27]研究 SGLT2 抑制剂治疗 2 型糖尿病且 $\text{UACR} \geq 30 \text{ mg/g}$ 的患者蛋白尿的疗效,其中基线使用 RAS 抑制剂的患者 957 例,未使用者 302 例,经 24 周的治疗,两组患者 UACR 变化值无明显差异。同时,也有小样本的交叉临床研究指出,对于 RAS 抑制剂降蛋白效果不佳的患者,使用 SGLT-2 抑制剂同样效果不佳^[28]。总之,SGLT2 抑制剂作为新型药物与 RAS 抑制剂在蛋白尿的治疗上是否具有协同作

用,二者相比降低蛋白尿的效果优劣及选择策略,尚待更多的基础与临床研究去证实。

目前,2型糖尿病患者早期使用 SGLT-2 抑制剂被认为可降低心血管事件发生风险,改善肾脏结局^[29]。但就蛋白尿而言,对于 2 型糖尿病且 UACR \leq 30 mg/g 的患者,如不合并原发性高血压,临床工作中很少积极使用 RAS 抑制剂延缓蛋白尿的进展。本次纳入的研究表明,SGLT2 抑制剂对于 UACR \leq 30 mg/g 的患者是否有延缓蛋白尿进展的效果尚待进一步研究和讨论。

本文的优势在于纳入文献均为高质量的大型 RCT,样本量大,证据级别较高;不足之处在于,文献均来源于数据库搜索,没有纳入灰色文献,可能存在发表偏倚,且纳入文献的数据均为干预组和对照组的平均差值,缺乏两组原始的基线值、效应值,无法进行进一步的 meta 荟萃分析。

综上所述,SGLT-2 抑制剂对降低 2 型糖尿病合并微-大量蛋白尿患者蛋白尿有显著效果,安全性良好。其对肾脏的益处更待进一步发掘,正在进行的研究中,即将会揭示 SGLT-2 抑制剂是否会影响非糖尿病 CKD 患者的 CKD 进展、无蛋白尿的 CKD 患者和(或)晚期 CKD 患者的 CKD 进展^[25,30]。另外,SGLT-2 抑制剂与其他药物联用、不同药物及剂量之间的肾脏收益情况,仍需要进一步研究探索。

参考文献

- [1] SAEEDI P, PETERSON I, SALPEA P, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2019, 157:107843.
- [2] AFKARIAN M, SACHS M C, KESTENBAUM B, et al. Kidney disease and increased mortality risk in type 2 diabetes[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2013, 24(2):302-308.
- [3] KRAMER H, MOLITCH M E. Screening for kidney disease in adults with diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2005, 28(7):1813-1816.
- [4] PERKOVIC V, JARDINE M J, NEAL B, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(24):2295-2306.
- [5] LAMBERS HEERSPINK H J, WELDEGIORIGIS M, INKER L A, et al. Estimated GFR decline as a surrogate end point for kidney failure: a post hoc analysis from the Reduction of End Points in Non-Insulin-Dependent Diabetes With the Angiotensin II Antagonist Losartan (RENAAL) study and Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT)[J]. *Am J Kidney Dis*, 2014, 63(2):244-250.
- [6] NINOMIYA T, PERKOVIC V, DE GALAN B E, et al. Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2009, 20(8):1813-1821.
- [7] SCHMIEDER R E, SCHUTTE R, SCHUMACHER H, et al. Mortality and morbidity in relation to changes in albuminuria, glucose status and systolic blood pressure: an analysis of the ONTARGET and TRANSCEND studies[J]. *Diabetologia*, 2014, 57(10):2019-2029.
- [8] HALLAN S I, MATSUSHITA K, SANG Y, et al. Age and association of kidney measures with mortality and end-stage renal disease[J]. *JAMA*, 2012, 308(22):2349-2360.
- [9] VAN BOMMEL E J, MUSKIET M H, TONNEIJCK L, et al. SGLT2 inhibition in the diabetic kidney—from mechanisms to clinical outcome[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2017, 12(4):700-710.
- [10] ZELNIKER T A, WIVIOTT S D, 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.
- [11] CHERNEY D Z I, ZINMAN B, INZUCCHI S E, et al. Effects of empagliflozin on the urinary albumin-to-creatinine ratio in patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease: an exploratory analysis from the EMPAREG OUTCOME randomised, placebo-controlled trial[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2017, 5(8):610-621.
- [12] HEERSPINK H J, DESAI M, JARDINE M, et al. Canagliflozin slows progression of renal function decline independently of glycemic effects[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2017, 28(1):368-375.
- [13] FIORETTO P, STEFANSSON B V, JOHNSON E, et al. Dapagliflozin reduces albuminuria over 2 years in patients with type 2 diabetes mellitus and renal impairment[J]. *Diabetolo-*

- gia, 2016, 59(9):2036-2039.
- [14] HEERSPINK H J, JOHNSON E, GAUSE-NILSSON I, et al. Dapagliflozin reduces albuminuria in patients with diabetes and hypertension receiving renin-angiotensin blockers [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2016, 18(6):590-597.
- [15] POLLOCK C, STEFÁNSSON B, REYNER D, et al. Albuminuria-lowering effect of dapagliflozin alone and in combination with saxagliptin and effect of dapagliflozin and saxagliptin on glycaemic control in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease (DELIGHT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2019, 7(6):429-441.
- [16] YANG W, JI L, ZHOU Z, et al. Efficacy and safety of dapagliflozin in Asian patients: a pooled analysis [J]. *J Diabetes*, 2017, 9(8):787-799.
- [17] PETRYKIV S, SJÖSTRÖM C D, GREASLEY P J, et al. Differential effects of dapagliflozin on cardiovascular risk factors at varying degrees of renal function [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2017, 12(5):751-759.
- [18] THRASHER J. Pharmacologic management of type 2 diabetes mellitus: available therapies [J]. *Am J Cardiol*, 2017, 120(1S):S4-16.
- [19] MALIK A H, YANDRAPALLI S, GOLDBERG M, et al. Cardiovascular outcomes with the use of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: an updated meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Cardiol Rev*, 2020, 28(3):116-124.
- [20] MENDE C W. Diabetes and kidney disease: the role of sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT-2) and SGLT-2 inhibitors in modifying disease outcomes [J]. *Curr Med Res Opin*, 2017, 33(3):541-551.
- [21] SKRTIC M, CHERNEY D Z. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibition and the potential for renal protection in diabetic nephropathy [J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2015, 24(1):96-103.
- [22] BARNETT A H, MITHAL A, MANASSIE J, et al. Efficacy and safety of empagliflozin added to existing antidiabetes treatment in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2014, 2(5):369-384.
- [23] HERRINGTON W G, PREISS D, HAYNES R, et al. The potential for improving cardio-renal outcomes by sodium-glucose co-transporter-2 inhibition in people with chronic kidney disease: a rationale for the EMPA-KIDNEY study [J]. *Clin Kidney J*, 2018, 11(6):749-761.
- [24] DEKKERS C C J, GANSEVOORT R T, HEERSPINK H J L. New diabetes therapies and diabetic kidney disease progression: the role of SGLT-2 inhibitors [J]. *Curr Diab Rep*, 2018, 18(5):27.
- [25] CHERNEY D Z, KANBAY M, LOVSHIN J A. Renal physiology of glucose handling and therapeutic implications [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2020, 35(Suppl 1):i3-12.
- [26] ALI B H, AL SALAM S, AL SULEIMANI Y, et al. Effects of the SGLT-2 inhibitor canagliflozin on adenine-induced chronic kidney disease in rats [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2019, 52(1):27-39.
- [27] SCHOLTES R A, VAN RAALTE D H, CORREA-ROTTER R, et al. The effects of dapagliflozin on cardio-renal risk factors in patients with type 2 diabetes with or without renin-angiotensin system inhibitor treatment: a post hoc analysis [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2020, 22(4):549-556.
- [28] PETRYKIV S, LAVERMAN G D, DE ZEEUW D, et al. Does SGLT2 inhibition with dapagliflozin overcome individual therapy resistance to RAAS inhibition? [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2018, 20(1):224-227.
- [29] HANDELSMAN Y. Rationale for the early use of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in patients with type 2 diabetes [J]. *Adv Ther*, 2019, 36(10):2567-2586.
- [30] HEINE G H. Antidiabetic SGLT-2 inhibitors prevent progression of chronic kidney disease [J]. *Dtsch Med Wochenschr*, 2020, 145(11):762-766.