

· 专家建议 ·

恒格列净临床应用专家指导意见

中国医师协会内分泌代谢科医师分会 《恒格列净临床应用专家指导意见》编写组

通信作者:周智广,中南大学湘雅二医院代谢内分泌科 糖尿病免疫学教育部重点实验室 国家代谢性疾病临床医学研究中心,长沙 410011, Email:zhouzhiguang@csu.edu.cn

【摘要】 钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂(SGLT2i)在 2 型糖尿病(T2DM)的综合管理中发挥着重要作用。恒格列净在我国获批上市,用于单药或联合用药治疗成人 T2DM。为指导临床规范应用恒格列净,中国医师协会内分泌代谢科医师分会组织专家成立了《恒格列净临床应用专家指导意见》编写组,根据恒格列净的基础和临床研究数据,结合国内外权威指南、共识及 SGLT2i 类药物最新研究进展和应用现状,编写了本版《恒格列净临床应用专家指导意见》。内容包括恒格列净的理化特性、关键临床证据、临床应用范围、使用注意事项等。

【关键词】 糖尿病, 2 型; 钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂; 恒格列净; 指导意见

Expert opinion on Henagliflozin therapies in patients with type 2 diabetes mellitus

Chinese Society of Endocrinology, Committee of Expert Opinion on Henagliflozin Therapies in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

Corresponding author: Zhou Zhiguang, Department of Metabolism and Endocrinology, the Second Xiangya Hospital, Central South University, Key Laboratory of Diabetes Immunology, Ministry of Education, National Clinical Research Center for Metabolic Diseases, Changsha 410011, China, Email: zhouzhiguang@csu.edu.cn

根据 2021 年国际糖尿病联盟报告,全球糖尿病患者总数达 5.37 亿,中国患者数高达 1.41 亿^[1]。近年来,我国糖尿病的患病率逐年攀升,18 岁及以上人群中糖尿病患病率高达 12.8%^[2]。2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)易合并或继发动脉粥样硬化性心血管疾病(atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)和慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD),二者是 T2DM 患者致死和致残的主要原因^[3]。因此,糖尿病患者的治疗目标不仅要关注血糖控制,也需关注糖尿病并发症和合并症的管理,国内外指南均强调“以患者为中心”的糖尿病综合管理理念^[4,5]。

钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂(sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, SGLT2i)是

近年来受到高度重视的一类新型口服降糖药,通过抑制肾脏近端小管对葡萄糖的重吸收,增加葡萄糖从尿液中排出,从而发挥降低血糖的作用。同时, SGLT2i 不仅低血糖发生风险低,还兼有减重和降压作用,具有明确的心肾获益,在 T2DM 的综合管理中发挥重要作用^[5]。最新美国糖尿病学会(American Diabetes Association, ADA)指南指出,对于合并心力衰竭、CKD、ASCVD 或多种 ASCVD 危险因素的 T2DM 患者,推荐将 SGLT2i 作为一线治疗药物以降低心肾疾病风险^[5]。在心力衰竭领域,欧洲心脏病学会 2021 年及美国心脏病学会/美国心脏协会/美国心力衰竭学会 2022 年指南将 SGLT2i 列为心力衰竭治疗的基石药物,上升到一线治疗地位^[6-7]。在肾脏病领域,改善全球肾脏病预后组织

DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20230531-00229

收稿日期 2023-05-31 本文编辑 张晓冬

引用本文:中国医师协会内分泌代谢科医师分会,《恒格列净临床应用专家指导意见》编写组.恒格列净临床应用专家指导意见[J].中华糖尿病杂志,2023,15(7):611-615. DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20230531-00229.



中华医学会杂志社
Chinese Medical Association Publishing House

版权所有 违者必究



指南也推荐 SGLT2i 为 CKD 合并 T2DM 患者的一线降糖药物^[8]。

恒格列净于 2021 年 12 月在我国获批上市,用于单药或者联合用药治疗成人 T2DM。为指导临床规范应用恒格列净,中国医师协会内分泌代谢科医师分会组织专家成立了《恒格列净临床应用专家指导意见》编写组,根据恒格列净的基础和临床研究数据,结合国内外权威指南、共识及 SGLT2i 类药物最新研究进展和应用现状,专家组反复讨论修改,编写了本版《恒格列净临床应用专家指导意见》,旨在为临床应用提供建议。

概 述

在恒格列净获批上市之前,国内临床应用的 SGLT2i 包括达格列净、恩格列净、卡格列净及艾托格列净。作为新型 SGLT2i,恒格列净在结构上引入氟原子,具有较好的理化性质、代谢稳定性及药物生物利用度^[9];其次加入 L-脯氨酸基团,得到的复合物 A 型结晶具备良好的化学稳定性和晶型稳定性^[10-11]。钠-葡萄糖共转运蛋白 2 受体具有高选择性,与钠-葡萄糖共转运蛋白 1 受体相比,选择比为 1 823.53:1。T2DM 患者连续 7 d 分别口服恒格列净 5、10 mg,24 h 尿糖排出量分别为 95.4、98.0 g。药代动力学方面,恒格列净起效迅速,达峰时间 1.5~2.0 h,半衰期 9.1~14.0 h,无药物蓄积;血浆蛋白结合率为 94.5%~95.9%,药物释放平稳,恒格列净在体内主要通过粪便和尿液双通道排泄^[12]。

关键临床证据

一、降糖

1. 单药治疗:恒格列净单药治疗的 III 期临床研究入组经饮食和运动治疗血糖控制不佳的 T2DM 受试者,按 1:1:1 的比例进入安慰剂组、恒格列净 5 mg 组及恒格列净 10 mg 组,结果显示,治疗 24 周后,与安慰剂组相比,恒格列净 5 mg 组和 10 mg 组的糖化血红蛋白(glycated hemoglobin A_{1c}, HbA_{1c})下降分别达 0.91% 和 0.94%,高基线(HbA_{1c}≥8.5%)患者 HbA_{1c}下降更显著,分别达 1.18% 和 1.43%;空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)下降分别为 1.94、2.16 mmol/L,餐后 2 h 血糖(2 h postprandial plasma glucose, 2hPG)下降分别达 2.69、2.96 mmol/L^[13]。

2. 联合治疗:恒格列净联合二甲双胍治疗的

III 期临床研究入组经二甲双胍单药治疗(剂量稳定在≥1 500 mg/d 超过 8 周)血糖控制不佳的 T2DM 受试者,在二甲双胍治疗的基础上,受试者按 1:1:1 的比例进入安慰剂组、恒格列净 5 mg 组及恒格列净 10 mg 组。结果显示,治疗 24 周后,与安慰剂组相比,恒格列净 5 mg 组和 10 mg 组的 HbA_{1c}下降分别达 0.76% 和 0.80%,高基线(HbA_{1c}≥8.5%)患者 HbA_{1c}下降分别达 0.88% 和 0.97%;FPG 分别下降 1.72 和 1.89 mmol/L,2hPG 分别下降达 2.73 和 2.85 mmol/L^[14]。

将恒格列净单药和联合用药的两项 III 期临床研究均延长观察期至 52 周,单药研究结果显示,恒格列净 5 mg 组和 10 mg 组 HbA_{1c}下降分别达 1.19% 和 1.20%;联合二甲双胍的研究结果显示,HbA_{1c}下降分别达 1.06% 和 1.07%^[13-14],提示恒格列净对血糖的改善效果持久且稳定。

二、减重

治疗 24 周后,与安慰剂组相比,恒格列净单药治疗的 III 期临床研究显示,恒格列净 5 mg 组和 10 mg 组体重下降分别为 1.3 和 1.5 kg^[13];恒格列净联合二甲双胍治疗的 III 期临床研究显示,体重下降分别为 1.2 和 1.3 kg^[14]。

三、降压

治疗 24 周后,与安慰剂组相比,恒格列净单药治疗的 III 期临床研究显示,恒格列净 5 mg 组和 10 mg 组收缩压分别下降 4.4、5.1 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),舒张压分别下降 1.7、3.0 mmHg^[13];恒格列净联合二甲双胍治疗的 III 期临床研究显示,恒格列净 5 mg 组和 10 mg 组收缩压分别下降 4.6、6.6 mmHg,舒张压分别下降 2.0、2.8 mmHg^[14]。

临床应用

一、T2DM 患者的血糖控制

根据 III 期临床试验结果,恒格列净可降低 T2DM 患者的 HbA_{1c}、FPG、2hPG、体重及血压。

对于肾功能不全的患者,估算的肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)≥30 ml·min⁻¹·(1.73 m²)⁻¹者无需调整剂量,eGFR<30 ml·min⁻¹·(1.73 m²)⁻¹者暂不推荐使用。

对于肝功能不全的患者,轻度者无需调整剂量,中重度者建议将恒格列净剂量调整至 5 mg,每日 1 次,并应谨慎加量。

专家建议 1 对于成人 T2DM 患者,尤其是合



并 ASCVD 或其高危因素者,推荐使用恒格列净单药或联合其他药物治疗

专家建议 2 推荐恒格列净起始剂量为 5 mg,每日 1 次,不受进食影响;对于需要加强血糖控制且耐受 5 mg 每日 1 次的患者,恒格列净剂量可增加至 10 mg,每日 1 次

二、在 T2DM 合并心力衰竭患者中的应用

多项国际大型心血管结局试验(cardiovascular outcomes trial, CVOT)显示,SGLT2i 可降低心力衰竭住院风险 27%~35%^[15-17],伴或不伴 T2DM 的两项大型以心力衰竭为结局的临床研究显示,SGLT2i 可显著降低心力衰竭住院风险 30%~31%^[18-19],提示 SGLT2i 类药物在改善心力衰竭住院风险方面具有类效应。一项恒格列净对合并慢性心力衰竭的 T2DM 患者心功能影响的实效性随机对照研究(NCT05742230)正在进行中。2021 年欧洲心脏病学会及 2022 年美国心脏病学会/美国心脏协会/美国心力衰竭学会心力衰竭指南将 SGLT2i 推荐为心力衰竭患者的一线治疗药物。

专家建议 3 对于合并心力衰竭的 T2DM 患者,临床可考虑使用恒格列净治疗

三、在 T2DM 合并 CKD 患者中的应用

SGLT2i 可通过减少肾小球高灌注和高滤过发挥对肾脏的保护作用^[20]。我国的糖尿病患者中,约 27.1% 合并 CKD^[21],糖尿病合并 CKD 患者死亡风险高,是非糖尿病患者的 13.1 倍^[22]。多项国际 CVOT 研究结果显示,SGLT2i 可降低肾脏复合终点(eGFR 持续降低 $\geq 50\%$ 或血清肌酐倍增、终末期肾病及肾脏或心血管死亡)发生率 40%~47%^[23-25]。CKD 伴或不伴 T2DM 的多项大型肾脏结局临床研究也显示,SGLT2i 可改善肾脏复合终点、延缓 eGFR 下降及降低尿白蛋白^[26-28],证实 SGLT2i 有独立于降糖之外的肾脏保护作用,提示 SGLT2i 类药物在肾脏保护方面具有类效应。一项恒格列净对合并 CKD 的 T2DM 患者肾功能影响的实效性随机对照研究正在进行中。改善全球肾脏病预后组织指南^[8]及中国指南^[29]均推荐将 SGLT2i 作为 T2DM 合并 CKD 患者的一线用药。

专家建议 4 对于合并 CKD 的 T2DM 患者,临床可考虑使用恒格列净治疗

四、在老年人群中的应用

恒格列净 III 期临床试验中,年龄超过 65 岁的受试者占 15%,未观察到老年受试者与年轻受试者在有效性和安全性方面的总体差别,但不排除某些

老年患者对恒格列净具有更强的敏感性。

专家建议 5 对于老年 T2DM 患者,推荐使用恒格列净单药或联合其他药物治疗,无需单纯基于年龄调整给药剂量

五、药物的相互作用

恒格列净主要经尿苷二磷酸葡萄糖醛酸基转移酶代谢,极少经细胞色素 P 酶代谢,药物间相互作用少见。恒格列净与二甲双胍、瑞格列汀、缬沙坦、格列美脲、地高辛、华法林、辛伐他汀、氢氯噻嗪、厄贝沙坦合用时,其药代动力学参数未受到明显影响,合用药物的药代动力学参数均未产生具有临床意义的改变。因此,恒格列净与以上药物合用时无需进行剂量调整。利福平可诱导参与恒格列净代谢清除的代谢酶和转运体,降低恒格列净疗效,因此,恒格列净与利福平联合使用时可考虑增加剂量至 10 mg,每日 1 次。

专家建议 6 恒格列净与利福平联合使用时可考虑将恒格列净剂量加量至 10 mg,每日 1 次;恒格列净与其他药物联合应用时,药物间相互作用少见,无需进行剂量调整

使用注意事项

一、泌尿生殖道感染

T2DM 是尿路感染和生殖道感染的高危人群,SGLT2i 所致的尿糖排出可增加感染发生风险。达格列净、恩格列净、卡格列净等 SGLT2i 的说明书中均提到其不增加尿路感染风险,但生殖道真菌感染发生率高达 3.7%~8.0%,其中,女性生殖道感染发生率高于男性^[15-17,30]。III 期临床研究结果显示,恒格列净不增加尿路感染风险,生殖道真菌感染发生率仅为 0.8%^[13-14]。虽然恒格列净泌尿生殖道感染率低,但在使用时患者仍应严格遵循“适量多饮水、勤排尿、保持外阴部清洁”的原则以预防感染发生。

专家建议 7 T2DM 患者在使用恒格列净期间,应注意个人卫生、多饮水,警惕泌尿生殖道感染

二、非高血糖性酮症酸中毒和低血容量

临床上使用 SGLT2i 发生糖尿病酮症酸中毒(diabetic ketoacidosis, DKA)的报道少见,一项多中心队列研究显示,SGLT2i 相关的 DKA 发生率为 0.43%,其中 42% 为高血糖性 DKA,58% 为非高血糖性 DKA^[31]。使用 SGLT2i 发生非高血糖性 DKA 的患者常合并存在 DKA 诱发因素^[4,32-33],如胰岛素减量过多、低碳水化合物饮食或生酮饮食、酗酒、急

性疾病(如感染、心肌梗死等)等。虽然在既往的临床研究中并未发现使用恒格列净出现DKA者,但由于其同属SGLT2i类药物,因此,临床使用恒格列净前应尽量先去除上述诱发因素。

SGLT2i可引起渗透性利尿,可能导致血容量减少,发生与血容量不足相关的不良反应,尤其是老年人、肾功能不全、收缩压较低和接受利尿剂的患者。开始使用恒格列净前,应评估患者血容量情况,如有血容量不足,应及时纠正。

专家建议 8 使用恒格列净前建议评估患者发生DKA的危险因素和血容量情况,做好患者教育

综上,恒格列净用于改善成人T2DM患者的血糖控制,疗效确切,同时兼有减重、降压等多重获益。恒格列净应用于T2DM合并心力衰竭、CKD人群的疗效及安全性研究正在进行中,期待未来研究数据的积累能为临床使用恒格列净提供更多的指导,造福广大患者。

执笔者

张弛 湖南省人民医院
洪天配 北京大学第三医院
罗说明 中南大学湘雅二医院

专家组成员(按姓氏拼音排序)

陈丽 山东大学齐鲁医院
陈树春 河北省人民医院
邓志明 湖南省常德市第一人民医院
杜建玲 大连医科大学附属第一医院
范国荣 上海市第一人民医院
冯波 同济大学附属东方医院
傅松波 兰州大学第一医院
洪天配 北京大学第三医院
蒋升 新疆医科大学第一附属医院
雷闽湘 中南大学湘雅医院
李霞 中南大学湘雅二医院
李延兵 中山大学附属第一医院
凌宏威 徐州医科大学附属医院
刘礼斌 福建医科大学附属协和医院
刘铭 天津医科大学总医院
罗说明 中南大学湘雅二医院
马建华 南京市第一医院
莫朝晖 中南大学湘雅三医院
冉兴无 四川大学华西医院
时立新 贵黔国际总医院
苏恒 云南省第一人民医院
王清 吉林大学中日联谊医院
王颜刚 青岛大学附属医院
王彦 山西医科大学第一医院

武晓泓 浙江省人民医院
徐积兄 南昌大学第一附属医院
徐静 西安交通大学第二附属医院
薛耀明 南方医科大学南方医院
杨刚毅 重庆医科大学附属第二医院
叶山东 中国科学技术大学第一附属医院
余学锋 华中科技大学同济医学院附属同济医院
张弛 湖南省人民医院
张俊清 北京大学第一医院
张力辉 河北医科大学第二医院
章秋 安徽医科大学第一附属医院
赵振宇 天津医科大学朱宪彝纪念馆
周嘉强 浙江大学医学院附属邵逸夫医院
周智广 中南大学湘雅二医院

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] Magliano DJ, Boyko EJ, International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas[M]. 10th ed. Brussels: International Diabetes Federation, 2021.
- [2] Li Y, Teng D, Shi X, 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. DOI: 10.1136/bmj.m997.
- [3] 《改善心血管和肾脏结局的新型抗高血糖药物临床应用中国专家建议》工作组. 改善心血管和肾脏结局的新型抗高血糖药物临床应用中国专家建议[J]. 中国循环杂志, 2020, 35(3):231-238. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2020.03.002.
- [4] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(4):315-409. DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20210221-00095.
- [5] ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al. Introduction and methodology: standards of care in diabetes-2023[J]. Diabetes Care, 2023, 46(Suppl 1):S1-S4. DOI: 10.2337/dc23-Sint.
- [6] McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure[J]. Eur Heart J, 2021, 42(36):3599-3726. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab368.
- [7] Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 American College of Cardiology/American Heart Association/Heart Failure Society of America Guideline for the Management of Heart Failure: executive summary [J]. J Card Fail, 2022, 28(5):810-830. DOI: 10.1016/j.cardfail.2022.02.009.
- [8] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease[J]. Kidney Int, 2020, 98(4S): S1-S115. DOI: 10.1016/j.kint.2020.06.019.
- [9] 邢莉, 陈明杰, 张翱. 特殊基团在药物分子结构优化中的应用[J]. 中国药物化学杂志, 2021, 31(7):541-555. DOI: 10.14142/j.cnki.cn21-1313/r.2021.07.008.
- [10] 缪正兴, 张仲明, 李宝忠. L-脯氨酸的生产及其应用[J]. 发酵科技通讯, 2004, 33(2): 21-22. DOI: 10.3969/j.issn.1674-2214.2004.02.012.
- [11] 孙飘扬, 武乖利, 郭昌山, 等. 一种钠-葡萄糖协同转运蛋白



- 2 抑制剂的 L 脯氨酸复合物、其一水合物及晶体[P]. 中国: CN105992769B.2019-04-02.
- [12] Yong X, Wen A, Liu X, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of henagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, in chinese patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Clin Drug Investig, 2016, 36(3): 195-202. DOI: 10.1007/s40261-015-0366-7.
- [13] Lu J, Fu L, Li Y, et al. Henagliflozin monotherapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on diet and exercise: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. Diabetes Obes Metab, 2021, 23(5):1111-1120. DOI: 10.1111/dom.14314.
- [14] Weng J, Zeng L, Zhang Y, et al. Henagliflozin as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. Diabetes Obes Metab, 2021, 23(8): 1754-1764. DOI: 10.1111/dom.14389.
- [15] Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes [J]. N Engl J Med, 2015, 373(22): 2117-2128. DOI: 10.1056/NEJMoa1504720.
- [16] 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1611925.
- [17] 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1812389.
- [18] McMurray J, 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1911303.
- [19] Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure[J]. N Engl J Med, 2020, 383(15): 1413-1424. DOI: 10.1056/NEJMoa2022190.
- [20] Sen T, Heerspink H. A kidney perspective on the mechanism of action of sodium glucose co-transporter 2 inhibitors[J]. Cell Metab, 2021, 33(4): 732-739. DOI: 10.1016/j.cmet.2021.02.016.
- [21] Hong T, Su Q, Li X, et al. Glucose-lowering pharmacotherapies in Chinese adults with type 2 diabetes and cardiovascular disease or chronic kidney disease. An expert consensus reported by the Chinese Diabetes Society and the Chinese Society of Endocrinology[J]. Diabetes Metab Res Rev, 2021, 37(4): e3416. DOI: 10.1002/dmrr.3416.
- [22] 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]. 中华糖尿病杂志, 2020, 12(6):369-381. DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20200419-00233.
- [23] Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes[J]. N Engl J Med, 2016, 375(4): 323-334. DOI: 10.1056/NEJMoa1515920.
- [24] 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1611925.
- [25] Mosenson O, Wiviott SD, Cahn A, et al. Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: an analysis from the DECLARE-TIMI 58 randomised trial[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2019, 7(8):606-617. DOI: 10.1016/S2213-8587(19)30180-9.
- [26] 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1811744.
- [27] Heerspink H, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease[J]. N Engl J Med, 2020, 383(15): 1436-1446. DOI: 10.1056/NEJMoa2024816.
- [28] Herrington WG, Staplin N, Wanner C, et al. Empagliflozin in patients with chronic kidney disease[J]. N Engl J Med, 2023, 388(2):117-127. DOI: 10.1056/NEJMoa2204233.
- [29] 上海市肾内科临床质量控制中心专家组. 慢性肾脏病早期筛查、诊断及防治指南(2022 年版)[J]. 中华肾脏病杂志, 2022, 38(5):453-464. DOI: 10.3760/cma.j.cn441217-20210819-00067.
- [30] 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. DOI: 10.1056/NEJMoa2004967.
- [31] Ata F, Yousaf Z, Khan AA, et al. SGLT-2 inhibitors associated euglycemic and hyperglycemic DKA in a multicentric cohort[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 10293. DOI: 10.1038/s41598-021-89752-w.
- [32] Musso G, Saba F, Cassader M, et al. Diabetic ketoacidosis with SGLT2 inhibitors[J]. BMJ, 2020, 371: m4147. DOI: 10.1136/bmj.m4147.
- [33] 苏青. 增强合理用药意识, 规避风险, 防范 SGLT2i 相关性糖尿病酮症酸中毒——对“两例糖尿病酮症酸中毒病例的分析”一文的编后评论[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2019, 35(5): 435-436. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2019.05.016.

