

艾托格列净联合二甲双胍治疗 2 型糖尿病临床观察

王冬军¹ 王凤玲¹ 曹永红² 戴武² 毛俊¹

[合肥市第二人民医院(安徽医科大学附属合肥医院) 1.药学部;2.内分泌科 合肥 230011]

摘要 目的:观察艾托格列净联合二甲双胍治疗 2 型糖尿病的临床效果。**方法:**300 例 2 型糖尿病患者随机分为对照组($n=150$)和试验组($n=150$)。对照组采用二甲双胍 1.0~2.0 g, *po* (随餐), qd 常规治疗;试验组在对照组基础上联合艾托格列净 5 mg, *po* (早餐前 15min), qd 治疗。比较两组患者治疗前与治疗 3 个月后的血糖[空腹血糖(FBG)、餐后 2 h 血糖(2hPBG)、糖化血红蛋白(HbA1c)]、血脂[三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)]、血压[收缩压(SBP)、舒张压(DBP)]和体重指数(BMI)等指标变化情况,观察两组药品不良反应发生情况。**结果:**治疗后,两组患者的 FBG、2hPBG、HbA1c、BMI、SBP 均较治疗前明显降低($P<0.05$),且试验组上述指标均明显低于对照组($P<0.05$)。治疗后,试验组患者的 HDL-C 和 LDL-C 水平均较治疗前明显升高($P<0.05$),且明显高于对照组($P<0.05$)。试验组的泌尿生殖系统感染发生率明显高于对照组($P<0.05$),但两组不良反应总发生率差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论:**艾托格列净联合二甲双胍可有效控制我国 2 型糖尿病患者血糖、血脂、血压水平,且安全性良好。

关键词 艾托格列净;二甲双胍;2 型糖尿病;血糖;血脂;血压;体重指数

中图分类号:R977.1⁺5 **文献标识码:**A **文章编号:**1005-0698(2022)11-0715-05

DOI:10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2022.11.001

Clinical Observation of Ertugliflozin Combined with Metformin in the Treatment of Type 2 Diabetes

Wang Dongjun¹, Wang Fengling¹, Cao Yonghong², Dai Wu², Mao Jun¹

1.Department of Pharmacy, 2.Department of Endocrinology, The Second People's Hospital of Hefei (Hefei Hospital Affiliated to Anhui Medical University), Hefei 230011, China

ABSTRACT Objective:To observe the clinical effect of ertugliflozin combined with metformin in the treatment of type 2 diabetes.**Methods:**A total of 300 patients with type 2 diabetes were randomly divided into control group ($n=150$) and experimental group ($n=150$). The control group was treated with metformin 1.0-2.0 g, *po* (with meal), qd; The experimental group was treated with ertugliflozin 5 mg, *po* (15 min before breakfast), qd on the basis of the control group. The changes of blood glucose [fasting blood glucose (FBG), 2-hour postprandial blood glucose (2hPBG), glycosylated hemoglobin (HbA1c)], blood lipid [triaclyglycerol (TG), total cholesterol (TC), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C)], blood pressure [systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP)], body mass index (BMI) and other indicators were compared between the two groups before and 3 months after treatment. The adverse drug reactions of the two groups were observed. **Results:**After treatment, the FBG, 2hPBG, HbA1c, BMI and SBP of patients in the two groups were significantly lower than those before treatment ($P<0.05$), and the above indicators of patients in the experimental group were significantly lower than those in the control group ($P<0.05$). The HDL-C and LDL-C of patients in the experimental group were significantly higher than those before treatment ($P<0.05$), and the above indicators of patients in the experimental group were significantly higher than those in the control group ($P<0.05$). Compared with the control group, the incidence of genitourinary system infection in the experimental group increased significantly ($P<0.05$), but there was no significant difference in the total incidence of adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion:**Ertugliflozin combined with metformin can effectively control the blood glucose, lipid and blood pressure levels of Chinese patients with type 2 diabetes, and the safety is good.

KEY WORDS Ertugliflozin; Metformin; Type 2 diabetes; Blood glucose; Blood lipid; Blood pressure; Body mass index

基金项目:国家自然科学基金青年基金项目(编号:82003849);安徽省科技计划项目(编号:1604a0802099);合肥市医学重点学科建设资助项目[编号:合卫科教(2019)160]

通信作者:毛俊 Tel:(0551)62203647 E-mail:297331101@qq.com

钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 (sodium glucose co-transporter 2, SGLT2) 抑制药是不需要依赖胰岛素的新型降糖药物。最新的《中国 2 型糖尿病防治指南 2020 版》^[1] 指出, 无论患者的糖化血红蛋白 (glycosylated hemoglobin, HbA1c) 是否达标, 只要没有禁忌证, 都应在二甲双胍基础上加用 SGLT-2 抑制药。艾托格列净是 2020 年底在我国上市的 SGLT-2 抑制药, 研究显示, 对于二甲双胍单药治疗后血糖控制不佳的 2 型糖尿病患者, 联合艾托格列净后的成本-效用对比其他药物具有绝对优势^[2], 拥有广阔的发展前景。目前以“艾托格列净”为主题检索 CNKI、WanFang Data 等中文文献数据库, 未见国内相关临床研究报道。对于我国 2 型糖尿病患者是否适用该药, 尚不明确。且近年来国外对艾托格列净的研究多集中在降糖、减重、心血管受益和肾脏保护方面^[3,4], 对血脂影响的研究较少, 作用机制也不清楚。基于此, 本研究以我国 2 型糖尿病患者为研究对象, 观察艾托格列净联合二甲双胍的临床疗效, 即对患者血糖、血脂和血压等指标的影响, 报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

本研究为前瞻性随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT), 研究方案经医院伦理委员会审核通过 (审批件编号: 2020-科研-126), 患者或其家属自愿参与并签署知情同意书。选取 2021 年 10 月~2022 年 2 月在我院就诊的 300 例 2 型糖尿病患者, 采用随机数字表法分为对照组 ($n=150$) 和试验组 ($n=150$)。

1.1.1 纳入标准 (1) 年龄 18~70 岁; (2) 均符合《中国 2 型糖尿病防治指南 (2020 版)》关于 2 型糖尿病的诊断标准, 首次确诊为 2 型糖尿病 [典型糖尿病症状, 随机血糖或口服糖耐量试验 2 h 血糖 $\geq 11.1 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 或空腹血糖 (fasting blood glucose, FBG) $\geq 7.0 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 或 HbA1c $\geq 6.5\%$], 既往未接受任何降糖药物治疗; (3) 所有患者均对本研究有所了解, 且自愿加入本研究, 签署知情同意书。

1.1.2 排除标准 (1) 妊娠、哺乳期妇女; (2) 1 型糖尿病, 胰腺疾病, 合并肿瘤、免疫性疾病、严重感染等; (3) 肝功能不全 (Child-Pugh 评分 >5 分) 或肾功能不全 [肾小球滤过率 (eGFR) $<60 \text{ ml} \cdot (\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)^{-1}$]; (4) 严重精神、心理疾病及生活不能自理的患者; (5) 急性心肌梗死、急性感染、糖尿病酮症以及酮症酸中毒等患者; (6) 未控制的甲状腺功

能亢进或甲状腺功能减退等; (7) 既往有食物或药物过敏史; (8) 有吸烟和酗酒史。

1.1.3 脱落标准 (1) 发生恶心、呕吐、纳差等胃肠道反应不可耐受的患者; (2) 治疗期间多次出现低血糖 (血糖 $<3.9 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$) 和 (或) 伴低血糖症状者; (3) 出现反复泌尿生殖系统感染影响治疗的患者。

1.2 治疗方法

对照组患者给予盐酸二甲双胍片 (石家庄以岭药业股份有限公司, 规格: $0.25 \text{ g}/\text{片}$, 批号: A2013001) $1.0 \sim 2.0 \text{ g}$, po (随餐), qd; 根据患者病情调整药物剂量, 持续治疗 3 个月。试验组患者在对照组治疗基础上, 加用艾托格列净片 (默沙东制药有限公司, 规格: $5 \text{ mg}/\text{片}$, 批号: T039462) 5 mg , po (早餐前 15 min), qd, 持续治疗 3 个月。

1.3 观察指标

分别于治疗前后, 称量两组患者体重, 计算体重指数 (body mass index, BMI); 采用标准水银血压计测量坐位上肢血压 [收缩压 (systolic blood pressure, SBP)、舒张压 (diastolic blood pressure, DBP)]。

分别于治疗前后, 抽取两组患者清晨空腹 (禁食时间 $>8 \text{ h}$) 和早餐后 2 h 状态下的肘静脉血 6 ml 和 3 ml, 离心分离血清, 检测血糖 [FBG、餐后 2 h 血糖 (2-hour postprandial blood glucose, 2hPBG)、HbA1c]、血脂 [三酰甘油 (triacylglycerol, TG)、总胆固醇 (total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇 (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇 (high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)] 等指标。其中 HbA1c 水平采用全自动糖化血红蛋白分析仪 (美国 BIO-RAD 公司, 型号: VA-RIANT-II) 测定, FBG、2hPBG、TG、TC、LDL-C、HDL-C 采用全自动生化分析仪 (日本日立公司, 型号: 7600) 进行检测。

观察并记录治疗期间两组患者的药品不良反应 (包括而限于胃肠道反应、低血糖、泌尿生殖系统感染等) 发生情况。

1.4 统计分析

数据采用 SPSS 26.0 软件处理。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用独立样本 t 检验, 组内比较采用配对样本 t 检验; 计数资料以 $n(\%)$ 表示, 采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般资料比较

对照组在治疗过程中出现低血糖和胃肠道反应

各2例,共脱落4例;试验组在治疗过程中出现泌尿生殖系统感染2例和胃肠道反应1例,共脱落3例。两组脱落病例均计入不良反应发生病例。

完成试验的两组患者治疗前一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

表1 两组患者一般资料比较($n, \bar{x} \pm s$)

变量指标	对照组($n=146$)	试验组($n=147$)
性别(男/女)	75/71	77/70
平均年龄(岁)	55.34±6.78	56.61±4.58
年龄范围(岁)	(29~66)	(26~70)
糖尿病家族史(有/无)	24/122	27/120
ALT($U \cdot L^{-1}$)	25.38±10.36	24.90±11.22
AST($U \cdot L^{-1}$)	25.75±9.48	26.96±12.64
SCr($\mu mol \cdot L^{-1}$)	77.66±8.37	78.40±5.52

2.2 两组患者治疗前后血糖水平变化比较

治疗前,两组患者的FBG、2hPBG、HbA1c水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者的FBG、2hPBG、HbA1c均较治疗前明显降低($P<0.05$),且试验组患者上述指标均明显低于对照组($P<0.05$)。见表2。

表2 两组患者治疗前后血糖水平变化比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	FBG ($mmol \cdot L^{-1}$)	2hPBG ($mmol \cdot L^{-1}$)	HbA1c (%)
对照组 ($n=146$)	治疗前	8.96±0.34	13.24±0.73	9.60±0.67
	治疗后	6.93±0.56 ^a	9.71±0.48 ^a	7.38±0.34 ^a
试验组 ($n=147$)	治疗前	8.85±0.38	12.35±1.11	9.70±0.73
	治疗后	5.88±0.43 ^{ab}	8.27±0.19 ^a	6.28±0.37 ^{ab}

注:与本组治疗前比较,^a $P<0.05$;与对照组治疗后比较,^b $P<0.05$ 。

2.3 两组患者治疗前后血脂水平变化比较

治疗前,两组各项血脂指标比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,对照组患者各项血脂指标无明显变化($P>0.05$),试验组患者的HDL-C和LDL-C水平均较治疗前明显升高($P<0.05$),且明显高于对照组($P<0.05$)。见表3。

2.4 两组患者治疗前后BMI和血压变化比较

治疗前,两组患者的BMI、SBP、DBP比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者的BMI、SBP均较治疗前明显降低($P<0.05$),且试验组患者上述指标均明显低于对照组($P<0.05$)。具体见表4。

表3 两组患者治疗前后血脂水平变化比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	TG($mmol \cdot L^{-1}$)	TC($mmol \cdot L^{-1}$)	HDL-C($mmol \cdot L^{-1}$)	LDL-C($mmol \cdot L^{-1}$)
对照组($n=146$)	治疗前	1.56±0.55	4.53±1.07	1.58±0.60	2.32±0.59
	治疗后	1.57±0.16	4.28±0.53	1.65±0.69	2.28±0.67
试验组($n=147$)	治疗前	1.58±0.57	4.76±1.22	1.66±0.40	2.34±0.78
	治疗后	1.62±0.27	4.62±0.47	1.92±0.87 ^{ab}	3.38±0.72 ^{ab}

注:与本组治疗前比较,^a $P<0.05$;与对照组治疗后比较,^b $P<0.05$ 。

表4 两组患者治疗前后BMI和血压水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	BMI ($kg \cdot m^{-2}$)	SBP (mmHg)	DBP (mmHg)
对照组 ($n=146$)	治疗前	22.65±1.48	127.0±15.0	78.0±8.0
	治疗后	22.34±1.69 ^a	127.0±11.0 ^a	77.0±5.0
试验组 ($n=147$)	治疗前	24.66±1.97	129.0±13.0	77.0±8.0
	治疗后	22.89±2.32 ^{ab}	124.0±15.0 ^{ab}	76.0±9.0

注:与本组治疗前比较,^a $P<0.05$;与对照组治疗后比较,^b $P<0.05$ 。

2.5 两组患者药品不良反应比较

对照组发生2例胃肠道反应和2例低血糖反应,不良反应总发生率为2.66%。试验组发生2例泌尿生殖系统感染和1例胃肠道反应,不良反应总发生率为2.00%。两组不良反应总发生率差异无统计学意义($P>0.05$)。试验组泌尿生殖系统感染发生率明显高于对照组($P<0.05$)。见表5。试验组2例泌尿生殖系统感染均为女性患者,后复查正常。

表5 两组不良反应发生率比较[$n(\%)$, $n=150$]

组别	泌尿生殖系统感染	胃肠道反应	低血糖	总发生率
对照组	0(0)	2(1.33)	2(1.33)	4(2.66)
试验组	2(1.33) ^a	1(0.67)	0(0)	3(2.00)

注:与对照组比较,^a $P<0.05$ 。

3 讨论

3.1 血糖

艾托格列净抑制SGLT2,进而抑制肾小管对葡萄糖的重吸收,使尿液中排除大量葡萄糖,但血葡萄糖不会出现剧烈下降而引起低血糖。二甲双胍和SGLT2抑制剂的联合治疗可以通过抑制肝糖异生和肾小管葡萄糖重吸收的双重机制来改善血糖控制,可以显著降低HbA1c水平^[5,6]。与单独使用SGLT2抑制剂相比,二甲双胍对SGLT2抑制剂介导的肝糖异生的拮抗作用,可能导致HbA1c进一步降低^[7]。McNeill等^[8]研究发现,联合二甲双胍26周后,在降低HbA1c水平方面,口服艾托格列净5mg比达格列净5mg更有效,艾托格列净15mg比达格列净10mg和恩格列净25mg更有效,证明不管是低剂量还是高剂量,艾托格列净均比其他SGLT2抑制剂控制血糖的效果更好。本试验使用小剂量艾托格列净

5 mg联合二甲双胍,在血糖控制方面优于单用二甲双胍组,证明了小剂量艾托格列净在中国 2 型糖尿病患者中同样适用。

3.2 体重指数和血脂

2 型糖尿病患者多合并多种代谢性疾病,如高血脂症、高血压、肥胖等,血脂升高将导致 2 型糖尿病患者出现心血管并发症的概率大大增加^[9]。国外开展的多项大型临床研究均提示 SGLT2 抑制药在降低 BMI、心血管意外事件发生率和肾脏保护方面存在额外获益^[3-5]。其保护机制可能涉及改善血管内皮细胞功能、抑制氧化应激、抑制炎症和调节自噬有关^[10]。美国糖尿病学会发布的《糖尿病诊疗标准 2021 年版》^[11]也已将 SGLT2 抑制药作为 2 型糖尿病合并动脉粥样硬化性心血管疾病、心衰、慢性肾病患者的首选药物之一。但是这些研究和指南均未提及 SGLT2 抑制药对血脂方面的具体影响。SGLT2 抑制药对血脂的影响较为复杂。一篇 Meta 分析显示,SGLT2 抑制药对血脂的总体影响表现为升高 TC、HDL-C 和 LDL-C,降低 TG 水平^[12];亚组分析表明:恩格列净和卡格列净均可使 HDL-C、LDL-C 升高,前者 TG 不变,后者 TG 降低;达格列净可使 TC 和 LDL-C 升高,TG 降低,但对 HDL-C 无显著影响;其他 SGLT2 抑制药如艾托格列净由于上市时间较晚,纳入的 RCT 数量较少,可能需要更多数量或更大样本量的研究才能确证其对血脂的影响。Aronson 等^[13]对二甲双胍单药治疗控制不佳的 2 型糖尿病患者进行临床研究,发现与安慰剂二甲双胍组对比,艾托格列净组患者的 LDL-C 和 HDL-C 水平均有明显升高。Hollander 等^[14]的研究结果同样证明,与二甲双胍相比,艾托格列净和格列美脲均能使 LDL-C 和 HDL-C 水平升高,且艾托格列净与基线比较的升高幅度大于格列美脲。本文结果显示,中国 2 型糖尿病患者口服艾托格列净 5 mg·d⁻¹连续 3 个月,可以显著降低 BMI,提高 LDL-C 和 HDL-C 水平,但对 TG、TC 影响不大,与国外研究结果^[13,14]基本一致。已有研究表明,LDL-C 是引起心血管损害的重要影响因素之一^[15]。SGLT2 抑制药可减少分解代谢从而提高 LDL-C 水平^[16],这与其心血管额外收益相矛盾。谢畅^[12]认为其原因可能与 BMI 持续下降以及 HDL-C 水平同时升高,代偿了 LDL-C 的心血管风险有关。

3.3 血压

所有 SGLT2 抑制药均被证实有明确降压作用,其降压机制最初被认为是由于利尿和容量消耗效

应,后期可能归因于肾素-血管紧张素系统的抑制和体重减轻^[17]。近年来国外文献报道,艾托格列净与其他 SGLT2 抑制药一样,可以持续降低 2 型糖尿病患者的血压水平^[18,19],本文结果显示,艾托格列净同样可降低中国 2 型糖尿病患者的 SBP 水平,但对 DBP 影响不明显,与国外文献结果一致。

3.4 不良反应

与其他降糖药物相比,SGLT2 抑制药因其独特的降糖机制,引起低血糖风险降低,但生殖和泌尿系统感染风险增加^[20,21]。Aronson 等^[13]研究了艾托格列净对二甲双胍控制不足的 2 型糖尿病患者的疗效和安全性,发现与二甲双胍相比,女性生殖系统真菌感染发生率明显升高,其他如尿路感染、症状性低血糖或低血容量不良事件无显著差异。一项大型 RCT 结果也表明:与安慰剂相比,接受艾托格列净的患者生殖系统真菌感染更常见,但低血糖反应和尿路感染发生率很低,无显著差异^[22]。本文结果显示,2 型糖尿病患者口服艾托格列净出现泌尿生殖系统感染的发生率同样高于二甲双胍组,其中 2 例感染患者均为女性,与国外报道^[13,23]结果一致。其原因可能与以下因素有关:①女性有特殊的生理和解剖结构,泌尿生殖道环境和 pH 值更容易引起尿路感染;②女性泌尿生殖道血液循环与男性不同,即使用相同剂量时,局部血药浓度可能存在差异;③女性早期泌尿生殖系统感染后症状轻微或无症状,常被忽视,不能及时治疗^[24]。所以对于存在性病、免疫力低下等泌尿生殖系统感染高危因素的女性患者,应权衡利弊后谨慎使用艾托格列净。

3.5 小结

总体来说,本研究证实了艾托格列净联合二甲双胍对于我国 2 型糖尿病可能同样适用,可以较为有效控制患者的血糖、血脂、血压水平,并且安全性良好,填补了该药在我国临床相关领域的空白。本研究的缺点是单中心,总样本量偏少,入组患者特征可能存在偏倚,其临床疗效也尚需多中心、大样本量的后续 RCT 进一步证明。

参 考 文 献

- 1 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
- 2 颜建周,龚小玲,王媛,等.艾托格列净治疗中国 2 型糖尿病的成本-效用分析[J].中国药物经济学,2021,16(12):11-21
- 3 Rosenstock J, Frias J, Pall D, et al. Effect of ertugliflozin

- on glucose control, body weight, blood pressure and bone density in type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin monotherapy[J]. *Diabetes Obes Metab*,2018,20(3):520-529
- 4 Athyros VG, Boutari C, Karagiannis A. Ertugliflozin + metformin as a treatment option for type 2 diabetes[J]. *Expert Opin Pharmacother*,2021,22(16):2105-2111
- 5 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
- 6 熊朝刚,朱玉蓉,李颖,等.恩格列净与二甲双胍联合治疗2型糖尿病的药物经济学评价[J].*中国医院药学杂志*,2021,41(9):880-885
- 7 Donnan K, Segar L. SGLT2 inhibitors and metformin: Dual antihyperglycemic therapy and the risk of metabolic acidosis in type 2 diabetes[J]. *Eur J Pharmacol*,2019,846:23-29
- 8 McNeill AM, Davies G, Kruger E, et al. Ertugliflozin compared to other anti-hyperglycemic agents as monotherapy and add-on therapy in type 2 diabetes: a systematic literature review and network meta-analysis[J]. *Diabetes Ther*,2019,10(2):473-491
- 9 余瑞芬.2型糖尿病临床特征与体重指数的关系研究[J].*中国城乡企业卫生*,2021,36(1):156-158
- 10 Xu J, Hirai T, Koya D, et al.Effects of SGLT2 inhibitors on atherosclerosis: Lessons from cardiovascular clinical outcomes in type 2 diabetic patients and basic researches[J]. *J Clin Med*,2021,11(1):137
- 11 American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes; Standards of Medical Care in Diabetes-2021 [J]. *Diabetes Care*,2021,44(Suppl 1):S15-S33
- 12 谢畅. SGLT2 抑制剂对成人 2 型糖尿病患者血脂谱影响的 meta 分析[D].重庆:重庆医科大学,2021
- 13 Aronson R, Frias J, Goldman A, et al. Long-term efficacy and safety of ertugliflozin monotherapy in patients with inadequately controlled T2DM despite diet and exercise: VERTIS MONO extension study[J]. *Diabetes Obes Metab*,2018,20(6):1453-1460
- 14 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
- 15 魏莉,金文文,陈家清.老年睡眠呼吸暂停综合征患者低密度脂蛋白胆固醇水平与心脑血管疾病的相关性[J].*中国老年学杂志*,2022,42(2):315-318
- 16 Briand F, Mayoux E, Brousseau E, et al. Empagliflozin, via switching metabolism toward lipid utilization, moderately increases LDL cholesterol levels through reduced LDL catabolism[J]. *Diabetes*,2016,65(7):2032-2038
- 17 Hsia DS, Grove O, Cefalu WT. An update on sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors for the treatment of diabetes mellitus[J]. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*,2017,24(1):73-79
- 18 Cherney DZI, Cosentino F, Dagogo-Jack S, et al.Ertugliflozin and slope of chronic eGFR: prespecified analyses from the randomized VERTIS CV trial[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*,2021,16(9):1345-1354
- 19 田丽,王琼英,孙润民,等. SGLT2i 对 2 型糖尿病合并高血压患者 24 h 动态血压影响的荟萃分析[J]. *中华心血管病杂志*,2021,49(10):1000-1011
- 20 历远.钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂与泌尿生殖系统感染[J].*药物不良反应杂志*,2019,21(5):372-376
- 21 彭媛,周玥,冯婧,等.达格列净安全警戒信号的挖掘与评价[J].*中国医院药学杂志*,2020,40(2):225-228
- 22 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
- 23 Zhang F, Wang W, Hou X. Effectiveness and safety of ertugliflozin for type-2 diabetes: a meta-analysis of data from randomized controlled trials[J]. *J Diabetes Investig*, 2022, 13(3):478-488
- 24 Shen J, Yang J, Zhao B. A survey of the FDA's adverse event reporting system database concerning urogenital tract infections and sodium glucose cotransporter-2 inhibitor use [J]. *Diabetes Ther*,2019,10(3):1043-1050

(2022-07-28 收稿 2022-09-29 修回)