

## 钠-葡萄糖转运体 2 抑制剂在慢性肾脏病患者临床应用的 中国专家共识(2023 年版)

《钠-葡萄糖转运体 2 抑制剂在慢性肾脏病患者临床应用的专家共识(2023 年版)》  
专家组

通信作者: 侯凡凡, 南方医科大学南方医院肾内科, 广州 510515, Email: fhouguangzhou@163.com; 郝传明, 复旦大学附属华山医院肾内科, 上海 200040, Email: chuanminghao@fudan.edu.cn

**【摘要】** 钠-葡萄糖转运体 2 抑制剂(sodium-glucose transporter 2 inhibitors, SGLT2i)是一类新型口服降糖药, 临床试验显示, 该类物质不但对 2 型糖尿病患者有独立于降糖作用的心肾保护作用, 而且对非糖尿病慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)患者也可改善心肾结局, 且总体安全性表现良好。目前 SGLT2i 已成为 CKD 患者心肾保护的重要治疗药物。为了更好地将相关的循证证据应用于临床实践, 帮助广大医师在 CKD 管理中合理、规范地使用 SGLT2i 药物, 该共识专家组基于现有的循证证据, 综合肾脏病、内分泌和心血管领域专家的临床实践经验, 组织多学科专家通过意见征询、投票及讨论会等方法反复商榷共同制订了该共识。共识内容涵盖 SGLT2i 建议使用人群、使用前不良反应风险评估、联合用药建议以及使用过程中的不良反应监测和处理等。

**【关键词】** 钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂; 肾功能不全, 慢性; 心血管疾病; 慢性肾脏病; 共识

国际实践指南注册: PREPARE-2023CN558

### Chinese expert consensus on the clinical application of sodium-glucose transporter 2 inhibitors in patients with chronic kidney disease (2023 edition)

Expert group of Chinese expert consensus on the clinical application of sodium-glucose transporter 2 inhibitors in patients with chronic kidney disease (2023 edition)

Corresponding author: Hou Fanfan, Nephrology Division, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China, Email: fhouguangzhou@163.com; Hao Chuanming, Nephrology Division, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China, Email: chuanminghao@fudan.edu.cn

**【Abstract】** Sodium-glucose transporter 2 (SGLT2) inhibitors are a novel type of oral hypoglycemic agent. Clinical trials have found that these drugs not only help control diabetes but also provide additional benefits for heart and kidney outcome. They have shown cardiorenal protection in patients with type 2 diabetes and can improve outcomes in non-diabetic patients with chronic kidney disease (CKD), and the overall safety performance is good. Therefore, SGLT2 inhibitors have become important drugs for cardiorenal protection in CKD patients. The consensus expert group undertook an extensive process to develop this consensus on the use of SGLT2 inhibitor drugs in managing CKD. They engaged multidisciplinary experts from nephrology, endocrinology, and cardiology to ensure a comprehensive and standardized approach. The expert group utilized

DOI: 10.3760/cma.j.cn441217-20230625-00633

收稿日期 2023-06-25 本文编辑 杨克魁

引用本文:《钠-葡萄糖转运体 2 抑制剂在慢性肾脏病患者临床应用的专家共识(2023 年版)》专家组. 钠-葡萄糖转运体 2 抑制剂在慢性肾脏病患者临床应用的专家共识(2023 年版)[J]. 中华肾脏病杂志, 2023, 39(11): 879-888. DOI: 10.3760/cma.j.cn441217-20230625-00633.



existing evidence-based evidence and the expertise of the participating clinicians to formulate this consensus through consultation, voting and discussion. The consensus includes the recommended population for SGLT2 inhibitors use, the risk assessment of adverse reactions before use, the recommendation of combination administration, and the monitoring and management of adverse reactions during use. This collaborative effort aims to provide physicians with a reliable and practical framework for the rational use of SGLT2 inhibitor drugs in clinical practice.

**【Key words】** Sodium-glucose transporter 2 inhibitors; Renal insufficiency, chronic; Cardiovascular diseases; Chronic kidney disease; Consensus

**Practice guide registration:** Practice Guideline REgistration for TransPAREncy (PREPARE), PREPARE-2023CN558

慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)是一类严重威胁人类健康的疾病。2018—2019年我国成人CKD患病率为8.2%<sup>[1]</sup>。CKD是进展性疾病,一旦进展至终末期肾脏病(end-stage kidney disease, ESKD),患者需要接受透析或肾移植等肾脏替代治疗<sup>[2]</sup>,给家庭和社会带来沉重负担。此外,CKD患者具有易合并心血管疾病和因心血管疾病过早死亡的高度风险,且死亡风险随估算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)下降而增加<sup>[3]</sup>。因此延缓CKD进展和减少心血管事件是CKD管理中的核心内容。近年来有关CKD患者的心肾保护研究有了重要进展,其中钠-葡萄糖转运体2(sodium-glucose transporter 2, SGLT2)抑制剂(SGLT2 inhibitors, SGLT2i)的问世为CKD治疗提供了新的重要手段。

SGLT2i最初作为降糖药物上市,其降糖作用机制独特:主要通过抑制近端小管SGLT2功能,减少葡萄糖重吸收。近年来一系列临床研究证据显示,SGLT2i具有独立于降糖作用的心肾保护作用<sup>[4]</sup>,为此,改善全球肾脏病预后组织(Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO)在2022年CKD合并糖尿病管理的临床实践指南中将SGLT2i由降糖类药物调整为2型糖尿病(type 2 diabetes, T2D)合并CKD患者的一线治疗用药<sup>[5]</sup>。

现在我国临床可使用的SGLT2i类药物包括卡格列净(canagliflozin)、达格列净(dapagliflozin)、恩格列净(empagliflozin)、艾托格列净(ertugliflozin)、恒格列净(henagliflozin)。为更好地帮助我国相关科室临床医师在CKD管理中合理、规范地使用SGLT2i,我国肾脏病、内分泌和心血管领域专家基于现有的循证证据,结合我国的临床实践经验,共同制订了本共识。

## 一、共识推荐和临床实践要点

### (一)SGLT2i的建议使用人群

#### 推荐意见

1. 建议对 $eGFR \geq 20 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 的成人CKD患者(伴或不伴T2D)使用SGLT2i。
2. 优先建议下列成人CKD患者使用SGLT2i:(1)有中度危险及以上CKD进展风险的患者(参照2012 KDIGO

CKD进展风险分层);(2)有发生心血管事件的高危因素;(3)伴心力衰竭(不论射血分数水平)。

3. 建议选用有循证证据支持心肾获益的SGLT2i药物。

多项大型临床研究结果显示,SGLT2i治疗可改善CKD患者的心、肾相关临床结局,包括降低心血管事件发生风险和延缓CKD进展<sup>[6]</sup>。在伴或不伴T2D的CKD人群中,SGLT2i均存在心肾获益<sup>[6]</sup>,这一作用独立于其降糖效应。

SGLT2i药物的心血管结局研究,如EMPA-REG OUTCOME(NCT01131676)<sup>[7]</sup>、CANVAS(NCT01032629和NCT01989754)<sup>[8]</sup>、DECLARE-TIMI 58(NCT01730534)<sup>[9]</sup>等显示,SGLT2i减少合并心血管疾病高危因素(如高龄、高血压、吸烟、血脂异常、肥胖)T2D患者的心血管事件,尤其是降低心力衰竭住院风险;次要肾脏终点分析显示,SGLT2i延缓伴T2D的CKD进展。

以肾脏结局为主要终点的临床研究CREDENCE(NCT02065791)<sup>[10]</sup>、DAPA-CKD(NCT03036150)<sup>[4]</sup>、EMPA-KIDNEY(NCT03594110)<sup>[11]</sup>进一步评估了SGLT2i的心肾保护作用。CREDENCE研究<sup>[10]</sup>入选T2D患者( $n=4\ 401$ ), $eGFR\ 30 \sim <90 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ ,尿白蛋白肌酐比值(urinary albumin to creatinine ratio, UACR)为 $>300 \sim 5\ 000 \text{ mg/g}$ ,主要复合终点是ESKD、血肌酐翻倍、肾源性或心源性死亡,中位随访2.62年,研究结果显示卡格列净治疗组主要复合终点事件发生风险下降30%( $HR=0.70$ ,95%  $CI\ 0.59 \sim 0.82$ , $P<0.001$ )。DAPA-CKD研究<sup>[4]</sup>入选伴或不伴T2D的CKD患者( $n=4\ 304$ ,32.5%不伴T2D), $eGFR\ 25 \sim 75 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ ,UACR为 $200 \sim 5\ 000 \text{ mg/g}$ ,主要复合终点是ESKD、eGFR持续下降至少50%、肾源性或心源性死亡,中位随访2.4年,研究结果显示达格列净治疗组患者的心肾复合终点事件发生风险下降39%( $HR=0.61$ ,95%  $CI\ 0.51 \sim 0.72$ , $P<0.001$ ),肾脏特异性复合终点风险下降44%( $HR=0.56$ ,95%  $CI\ 0.45 \sim 0.68$ , $P<0.001$ ),全因死亡风险降低31%( $HR=0.69$ ,95%  $CI\ 0.53 \sim 0.88$ , $P=0.004$ )。EMPA-KIDNEY研究<sup>[11]</sup>入选伴或不伴T2D的CKD患者( $n=6\ 609$ ,54.0%不伴T2D), $eGFR\ 20 \sim <45 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ ,或

eGFR  $45 \sim <90 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$  且 UACR  $\geq 200 \text{ mg/g}$ , 主要复合终点为 ESKD、eGFR 较基线持续下降至少 40%、肾源性死亡和心源性死亡, 随访 2 年, 研究结果显示恩格列净治疗组主要复合终点风险下降 28% ( $HR=0.72$ , 95%  $CI$  0.64 ~ 0.82,  $P<0.001$ ), 全因住院率下降 14% ( $HR=0.86$ , 95%  $CI$  0.78 ~ 0.95,  $P=0.003$ ), 终点事件风险下降与有无糖尿病、基础 eGFR 水平无关。

综上, 与较早开展的 EMPA-REG OUTCOME<sup>[7]</sup>、CANVAS<sup>[8]</sup> 以及 CREDESCENCE<sup>[10]</sup> 研究 [入选标准为 eGFR  $\geq 30 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$  的 T2D 患者] 相比, DAPA-CKD<sup>[4]</sup> 及 EMPA-KIDNEY<sup>[11]</sup> 研究将入选患者 eGFR 扩展至更低水平, 并纳入一定比例的不伴 T2D 的 CKD 患者。亚组分析显示不同 eGFR 水平、伴或不伴 T2D 的患者都有心肾获益<sup>[4,6,11-12]</sup>。因此本共识建议对 eGFR  $\geq 20 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$  的成人 CKD 患者 (伴或不伴 T2D) 使用 SGLT2i。需要指出的是, 不同 SGLT2i 药物目前已完成的随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT) 入选标准对最低 eGFR 水平的要求各异, 在临床实践中需结合说明书推荐的 eGFR 水平和患者个体化情况, 如联合用药、合并症、eGFR 下降的可逆性因素等情况综合考虑。

白蛋白尿是预测 CKD 进展的独立危险因素之一。CREDESCENCE<sup>[10]</sup> 和 DAPA-CKD<sup>[4]</sup> 研究中 UACR 入选标准分别为  $>300 \sim 5\,000 \text{ mg/g}$  和  $200 \sim 5\,000 \text{ mg/g}$ , 这两项研究结果显示, 对 UACR  $>200 \text{ mg/g}$  的 CKD 患者, SGLT2i 具有显著的心肾保护作用。EMPA-KIDNEY 研究<sup>[11]</sup> 入选患者平均 UACR 为  $329 \text{ mg/g}$ , 其中 1 328 例 (20.1%) 患者 UACR  $<30 \text{ mg/g}$ , 3 192 例 (48.3%) 患者 UACR  $<300 \text{ mg/g}$ ; 亚组分析提示, 在 UACR  $30 \sim 300 \text{ mg/g}$  及  $>300 \text{ mg/g}$  组恩格列净较安慰剂有显著心肾保护作用。DAPA-CKD 研究事后分析<sup>[13]</sup> 根据 KDIGO CKD 危险因素分层, 结果显示在中度危险、高度危险、极高危险组的 CKD 患者 (伴或不伴 T2D) 使用 SGLT2i 的心肾保护作用类似。

基于 RCT 研究数据的多项荟萃分析为 SGLT2i 在 CKD 患者中的应用提供了进一步的支持依据<sup>[6,14-17]</sup>。2022 年发表于 *Lancet* 的一篇荟萃分析<sup>[6]</sup> 纳入 13 项大型临床研究, 结果显示, 与安慰剂组相比, SGLT2i 治疗组患者 CKD 进展风险下降 37% ( $RR=0.63$ , 95%  $CI$  0.58 ~ 0.69); 在伴或不伴 T2D 的患者中, SGLT2i 降低 CKD 进展风险的作用类似 (分别下降 38% 和 31%,  $P_{\text{异质性}}=0.31$ )。对 4 项 CKD 研究分析发现, 不论 CKD 病因 (包括糖尿病肾病、缺血性和高血压性肾病、肾小球疾病如 IgA 肾病、局灶节段性肾小球硬化等和其他原因肾脏病), SGLT2i 治疗后肾病进展风险降低的程度类似<sup>[6]</sup>。

基于现有循证依据, 本共识参考 2012 年 KIDGO CKD 指南中根据 eGFR 和尿蛋白水平定义的 CKD 进展风险分层<sup>[18]</sup>, 对有中度危险及以上 CKD 进展风险的患者优先建议使用 SGLT2i。

如前所述, SGLT2i 类药物的心血管结局<sup>[7-9]</sup> 及肾脏结局<sup>[4,10-11]</sup> 临床研究均提示, SGLT2i 能显著减少心血管事件发生风险, 因此对有心血管事件高危因素的 CKD 患者优先推荐使用 SGLT2i。

慢性心力衰竭是 CKD 患者常见的心血管并发症之一。近年来开展了一系列 RCT 研究评价 SGLT2i 类药物对心力衰竭患者临床结局的影响, 如 DAPA-HF<sup>[19]</sup>、EMPEROR-Reduced<sup>[20]</sup> 评估 SGLT2i 对射血分数  $\leq 40\%$  的心力衰竭患者的疗效, EMPEROR-Preserved<sup>[21]</sup> 和 DELIVER<sup>[22]</sup> 评估 SGLT2i 治疗射血分数  $>40\%$  的心力衰竭患者的疗效, SOLOIST-WHF<sup>[23]</sup> 评估 SGLT2i 对因急性心力衰竭住院的影响。上述 RCT 研究结果显示, 无论患者伴或不伴 T2D, SGLT2i 在降低心血管死亡或心力衰竭住院风险以及延缓肾脏病进展方面均有显著获益。此外, 评估 SGLT2i 治疗 CKD 的临床研究中有 10% ~ 31% 的受试者合并心力衰竭<sup>[4,10-11,23]</sup>, 研究结果显示 SGLT2i 治疗减少 CKD 患者心血管事件。故本共识对 CKD 伴心力衰竭患者优先建议使用 SGLT2i。

如上所述, 目前已有充分临床证据提示 SGLT2i 药物在降低血糖、治疗心力衰竭、降低伴或不伴 T2D 的 CKD 患者心肾终点事件风险方面具有药物类效应 (class effect)。但不同临床研究的方案设计和不同 SGLT2i 药物之间可能存在异质性, 对应的临床研究结论可能无法直接扩展至其他同类药物。因此本共识建议在临床实践中选择有循证证据支持心肾获益的 SGLT2i 药物。

#### 推荐意见

4. 下列 CKD 患者因目前无循证证据支持, 暂不适用前述推荐, 建议评估使用 SGLT2i 的潜在风险和获益: (1) 1 型糖尿病患者; (2) 肾移植患者; (3) 正在使用大剂量激素或免疫抑制剂的患者; (4) 大量白蛋白尿患者 (UACR  $\geq 5\,000 \text{ mg/g}$ ); (5) 多囊肾患者。

**1 型糖尿病 (type 1 diabetes, T1D) 患者:** T1D 患者接受 SGLT2i 治疗发生糖尿病酮症酸中毒 (diabetic ketoacidosis, DKA) 的风险显著增加。现有的 SGLT2i 大型临床研究入选的糖尿病患者主要是 T2D, 其中大部分研究排除了 T1D 患者<sup>[4,7-11,19-21,23-25]</sup>。虽然有临床研究证据提示 SGLT2i 联合胰岛素治疗 T1D 患者有降血糖及延缓肾脏疾病进展的作用, 如 DEPICT-1 研究 ( $n=833$ , 随访 52 周)<sup>[26]</sup>、DEPICT-2 研究 ( $n=813$ , 随访 24 周)<sup>[27]</sup>、EASE-1 研究 ( $n=75$ , 随访 4 周)<sup>[28]</sup>, 但由于这些研究样本量较小、随访时间较短, 证据力度不足以确定治疗的获益和风险。目前获批的 SGLT2i 药物产品说明书中均指出对 T1D 患者应限制使用这类药物<sup>[29-32]</sup>, 因此本共识不建议将 SGLT2i 用于合并 T1D 的 CKD 人群。

**肾移植患者:** 根据作用机制推测, SGLT2i 具有潜在的预防和治疗肾移植后新发糖尿病的作用<sup>[33]</sup> 和潜在的心肾获益。但肾移植患者需长期接受免疫抑制剂治疗, 鉴于对联合 SGLT2i 治疗增加泌尿道感染或真菌感染风险的担

忧,已有的大型 SGLT2i 相关临床研究均未纳入肾移植患者。因此目前仍缺乏循证证据支持使用 SGLT2i 治疗肾移植患者的获益和安全性。

**正在使用大剂量激素或免疫抑制剂患者:** CREDESCENCE<sup>[10]</sup>、DAPA-CKD<sup>[4]</sup>、EMPA-KIDNEY<sup>[11]</sup> 研究均排除正在使用大剂量激素或免疫抑制剂患者以及血管炎、狼疮肾炎等患者。SGLT2i 在狼疮肾炎标准治疗基础上的有效性及安全性在 I/II 期临床研究中进行了评估<sup>[34]</sup>, 该研究提示成人狼疮患者标准治疗加用达格列净, 整体药物安全性可接受, 但样本量少 ( $n=38$ ), 随访时间短 (6 个月), 所以目前仍缺乏 SGLT2i 在使用大剂量激素或免疫抑制剂患者中的心肾保护和安全性证据, 因此对这类患者, 建议需评估 SGLT2i 治疗的潜在风险和获益。但根据 SGLT2i 的药物作用机制及其引起感染的风险较低, 而激素治疗可能引起糖代谢紊乱等不良反应, 对于使用小剂量激素或免疫抑制剂 (或进入维持治疗阶段) 的患者可考虑联合使用 SGLT2i 治疗, 其潜在获益需要在今后临床实践中加以研究和验证<sup>[34-35]</sup>。

**大量白蛋白尿 (UACR>5 000 mg/g) 患者:** DAPA-CKD 研究<sup>[4]</sup> 和 CREDESCENCE 研究<sup>[10]</sup> 在入组标准中均将 UACR 的上限水平设为 5 000 mg/g。EMPA-KIDNEY 研究<sup>[11]</sup> 虽然对 UACR 的上限水平未作限制, 但该研究恩格列净组的中位 UACR 水平为 331 mg/g (四分位距 46 ~ 1 061 mg/g), 因此目前 SGLT2i 用于大量白蛋白尿患者的临床研究数据仍不足。值得注意的是, 伴大量白蛋白尿的肾病综合征患者常因严重低蛋白血症或联合使用利尿剂等而存在低容量风险或有效血容量不足, 使用 SGLT2i 可能增加急性肾损伤 (acute kidney injury, AKI) 的风险, 在临床实践中需要评估这类患者使用 SGLT2i 的潜在风险和获益。

**多囊肾:** SGLT2i 治疗多囊肾动物的结果并不一致。在多囊肾 Han:SPRD 大鼠中, 达格列净治疗 5 周增加肌酐、尿素氮清除率, 减少尿蛋白, 但对肾脏重量及囊肿无影响<sup>[36]</sup>。在多囊肾大鼠模型中, 达格列净治疗增加尿蛋白, 增加肾脏重量和囊肿体积, 相关机制尚不明确<sup>[37]</sup>。在 DAPA-CKD<sup>[4]</sup> 和 EMPA-KIDNEY<sup>[11]</sup> 研究中, 多囊肾是排除标准之一, 目前 SGLT2i 在多囊肾患者心肾保护和安全性方面的证据尚缺乏。

## (二) 使用 SGLT2i 前评估不良反应风险

### 推荐意见

5. 建议使用 SGLT2i 前对患者的血容量及血压情况进行评估。对有低容量风险或已存在容量不足的患者, 先纠正容量不足, 减少利尿剂剂量, 再考虑使用 SGLT2i。

SGLT2i 有促尿钠排泄作用, 这是其心肾保护的可能机制之一。但当患者有低容量风险或已存在容量不足时, 管球反馈是容量不足时维持肾小球滤过率的重要机制, 使用 SGLT2i 可能会加重容量不足, 并通过对管球反馈的作用进

一步增加 AKI 风险。一些临床研究结果提示, SGLT2i 治疗后血容量不足和 (或) 低血压事件发生率高于安慰剂组, 如 SCORED 研究 (血容量不足发生率 5.3% 比 4.0%,  $P=0.003$ ; 低血压发生率 2.6% 比 1.9%,  $P=0.009$ )<sup>[23]</sup> 和 DAPA-CKD 研究 (血容量不足发生率 5.9% 比 4.2%,  $P=0.001$ ; 低血压发生率 0.4% 比 0.1%,  $P$  值未分析)<sup>[4]</sup>。2019 年一项荟萃分析显示, SGLT2i 的低血容量相关不良事件风险增加 ( $OR=1.20$ , 95%  $CI$  1.10 ~ 1.31,  $P<0.001$ )<sup>[38]</sup>。DAPA-HF 研究亚组分析<sup>[39]</sup> 发现, SGLT2i 治疗中发生的低容量事件多见于联合使用大剂量利尿剂的患者。

因此本共识建议在开始 SGLT2i 治疗前评估血容量状态及血压情况。对有低容量风险或已存在容量不足的患者, 建议先纠正容量不足, 减少袢利尿剂或噻嗪类利尿剂剂量, 再考虑使用 SGLT2i。

### 推荐意见

6. 建议 T2D 伴 CKD 患者使用 SGLT2i 前评估低血糖及酮症酸中毒风险: (1) 已使用其他降糖药物治疗的 T2D 伴 CKD 患者, 特别是联合使用胰岛素、磺脲类、格列奈类药物者, 使用 SGLT2i 前建议评估低血糖风险; (2) T2D 患者使用 SGLT2i 前建议评估酮症酸中毒的风险, 对糖尿病伴酮症酸中毒高风险的患者应谨慎使用 SGLT2i。

非糖尿病患者使用 SGLT2i 治疗不增加低血糖风险。如 DAPA-CKD 研究的非糖尿病患者人群中未报告低血糖事件<sup>[4]</sup>。对 DAPA-CKD 和 DAPA-HF 研究数据汇总分析后发现, 达格列净用于基线无糖尿病病史、糖化血红蛋白 (hemoglobin A1c, HbA1c) <6.5% 的 CKD 或心力衰竭患者, 不仅降低新发 T2D 风险, 且对 HbA1c 水平无影响<sup>[40]</sup>。T2D 患者使用 SGLT2i 单药治疗不增加低血糖风险<sup>[41]</sup>。在 T2D 患者的 4 项 RCT 中未观察到 SGLT2i 治疗组低血糖发生风险增加<sup>[7-9, 25]</sup>。DECLARE-TIMI 58 研究<sup>[9]</sup> 发现, 达格列净组严重低血糖事件发生率显著低于安慰剂组。

T2D 患者使用 SGLT2i 联合二甲双胍、噻唑烷二酮类药物 (thiazolidinedione, TZD)、二肽基肽酶-4 抑制剂 (dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, DPP-4i) 或胰高血糖素样肽-1 受体激动剂 (glucagon-like peptide-1 receptor agonist, GLP-1RA) 等降糖药物治疗时低血糖发生风险低<sup>[42]</sup>。但临床研究<sup>[43]</sup> 和真实世界<sup>[44]</sup> 都报告 SGLT2i 与磺脲类、格列奈类或胰岛素等降糖药物联用时可能增加低血糖风险。因此, 本共识建议对已使用其他降糖药物治疗的 T2D 伴 CKD 患者, 使用 SGLT2i 前应评估低血糖风险, 评估内容包括原降糖药物方案、既往是否发生过严重低血糖事件、HbA1c 是否低于靶目标。建议对联合使用胰岛素、磺脲类、格列奈类药物治疗的患者, 根据血糖水平调整原降糖药方案, 避免发生低血糖。

SGLT2i 可能会引起血酮升高, 轻度血酮升高是 SGLT2i 可能的心肾保护机制之一, 但需关注 DKA 发生风险。值得注意的是, SGLT2i 治疗中发生的 DKA 约 70% 为血糖正常型

酮症酸中毒 (euglycemic diabetic ketoacidosis, euDKA)。SGLT2i 增加尿糖排泄降低血糖,胰岛素分泌减少和胰高血糖素分泌增加;特别是在并发疾病和(或)代谢应激(如手术、感染、摄入减少、胃肠道丢失)等诱因下,会增加脂肪分解,游离脂肪酸产生增多,从而增加 euDKA 风险<sup>[45]</sup>。

非糖尿病患者在 SGLT2i 治疗中发生 DKA 的风险极低,5 项 RCT 研究的 10 706 例非糖尿病患者中几乎没有相关不良事件发生<sup>[4,11,19-21]</sup>,但 SGLT2i 治疗 T2D 的相关临床研究<sup>[9-10,23,25]</sup>和真实世界数据<sup>[46]</sup>提示 SGLT2i 可能增加 DKA 风险。2021 年一项荟萃分析结果显示,SGLT2i 治疗组的 DKA 绝对发生率约 0.3/1 000 患者年,相对危险度约是安慰剂组 2 倍( $RR=2.03, 95\% CI 1.41 \sim 2.93$ ),分析指出 SGLT2i 治疗带来的绝对心肾结局获益超过其增加 DKA 的风险<sup>[47]</sup>。3 项 CKD 临床研究(CREDENCE<sup>[10]</sup>、EMPA-KIDNEY<sup>[11]</sup>、DAPA-CKD<sup>[4]</sup>)报告的 SGLT2i 组 DKA 风险结果并不一致,CREDENCE<sup>[10]</sup>和 EMPA-KIDNEY<sup>[11]</sup>研究中,SGLT2i 组的 DKA 事件少见,但均高于安慰剂组(2.2/1 000 患者年比 0.2/1 000 患者年, $P$  值未分析;0.9/1 000 患者年比 0.2/1 000 患者年, $P$  值未分析);而 DAPA-CKD 研究<sup>[4]</sup>未观察到 SGLT2i 组 DKA 风险升高(0/2 149 比 2/2 149)。

美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 指出,SGLT2i 治疗过程中发生的酮症酸中毒 50% 与诱发事件有关<sup>[46]</sup>,如脱水、应激、择期手术、创伤、伴急性疾病或其他分解代谢综合征等<sup>[4,11,19-21]</sup>。与糖尿病相关的 DKA 高危因素主要是胰岛素水平降低或缺乏,如 T1D 患者、具有相对胰岛素缺乏的 T2D 患者以及大幅减少胰岛素剂量等情况<sup>[48]</sup>。因此对于既往发生过 DKA、存在糖尿病相关 DKA 高危因素、近期发生急性易诱发 DKA 高危事件的糖尿病患者,本共识建议谨慎使用 SGLT2i 治疗。

#### 推荐意见

7. 建议使用 SGLT2i 前评估有无泌尿、生殖道感染的高危因素。

SGLT2i 治疗增加泌尿、生殖道感染风险<sup>[49]</sup>。2013 年发表的一项针对 T2D 的 RCT 荟萃分析提示,SGLT2i 治疗患者尿路感染发生率为 6.75%~7.92%,相对于安慰剂或其他降糖药物,感染风险增加 34%~42%<sup>[50]</sup>。2022 年发表于 *Lancet* 的荟萃分析<sup>[6]</sup>纳入了不同患者人群(心血管事件高风险、心力衰竭、CKD)的研究数据,结果显示 SGLT2i 治疗组和安慰剂组的尿路感染总体发生率分别为 7.26% 和 5.71%,SGLT2i 组的相对危险度增加 8% ( $RR=1.08, 95\% CI 1.02 \sim 1.15$ )。其中严重泌尿道感染(根据人用药品注册技术要求国际协调会议-临床试验管理规范标准或原始报告中定义为复杂尿路感染)发生率为 1.30%,较安慰剂组(1.23%)有轻度但无统计学意义的增加( $RR=1.07, 95\% CI 0.90 \sim 1.27$ )<sup>[6]</sup>。但是 SGLT2i 治疗组泌尿、生殖道真菌感染总体发生率为 3.58%,相对风险较安慰剂组显著增加( $RR=3.57, 95\% CI 3.14 \sim$

4.06)<sup>[6]</sup>。SGLT2i 治疗后泌尿、生殖道感染事件中,女性患者以念珠菌性外阴阴道炎为主,男性以龟头炎最为常见<sup>[47]</sup>。

SGLT2i 药物的上市后报告显示,严重尿路感染(包括需住院治疗的肾盂肾炎和尿脓毒症)有偶发事件<sup>[29-32]</sup>。美国 FDA 药物不良反应数据库显示,在 SGLT2i 治疗中有偶发严重尿路感染<sup>[46]</sup>和会阴坏死性筋膜炎<sup>[51]</sup>的报告。

因此本共识建议在使用 SGLT2i 前评估有无泌尿、生殖道感染的高危因素,例如有泌尿、生殖系统结构异常(前列腺腺大、前列腺炎、尿路梗阻、结石、泌尿系统手术史等),既往反复泌尿、生殖道感染史,长期留置导尿管等<sup>[52-53]</sup>。如有可纠正因素,经纠正后可考虑谨慎使用 SGLT2i。

### (三) SGLT2i 的联合用药建议

#### 推荐意见

8. 建议在血管紧张素转化酶抑制剂(angiotensin-converting enzyme inhibitor, ACEI)/血管紧张素受体拮抗剂(angiotensin receptor blockers, ARB)治疗的基础上联合使用 SGLT2i。

9. 建议对 ACEI/ARB 不能耐受的患者使用 SGLT2i。

10. 对伴 T2D 的 CKD 患者,SGLT2i 可与 ACEI/ARB、非甾体类盐皮质激素受体拮抗剂(nonsteroidal mineralocorticoid receptor antagonists, nsMRA)联用。

肾素-血管紧张素-醛固酮系统抑制剂(renin-angiotensin-aldosterone system inhibitor, RAASi)主要包括 ACEI 和 ARB,这类药物可通过降低肾小球内压等作用减少尿蛋白和延缓肾脏病进展,是目前治疗 CKD 的标准治疗药物<sup>[5]</sup>。

目前已完成的关于 SGLT2i 心肾保护作用的主要临床试验多是在 ACEI/ARB 类药物治疗的基础上联用 SGLT2i,并获得额外的心肾保护作用。DAPA-CKD 研究的分层分析<sup>[54]</sup>结果显示,无论基线使用或不使用心血管药物(主要是 RAASi,其他还有钙通道阻滞剂、 $\beta$ 受体阻滞剂、利尿剂、抗血小板和降脂药物),达格列净治疗组均观察到一致的心肾保护获益,且不增加严重不良事件风险。一项纳入 10 项 RCT 研究(包括 16 983 例 CKD 患者)的荟萃分析<sup>[55]</sup>结果显示,与单用 RAASi 相比,联合 SGLT2i 可显著减少 CKD 患者的心血管相关死亡和因心力衰竭导致的住院事件,显著降低 24 h 尿蛋白和肌酐水平上升风险,延迟进展至 ESKD 的时间。

2019 年发表的一项荟萃分析包括 4 项评估 SGLT2i 治疗 T2D 患者的 RCT<sup>[15]</sup>,汇总分析数据显示,联合 RAASi 治疗可使肾功能减退的风险降低 42% ( $RR=0.58, 95\% CI 0.50 \sim 0.66, P<0.001$ ),单用 SGLT2i 时风险仅降低 29% ( $RR=0.71, 95\% CI 0.49 \sim 1.02, P=0.006$ )。因此本共识建议在 RAASi 治疗的基础上联合使用 SGLT2i。对不能耐受 ACEI/ARB 治疗的 CKD 患者可单独使用 SGLT2i。

甾体类盐皮质激素受体拮抗剂(mineralocorticoid

receptor antagonists, MRA)是心力衰竭、高血压的重要治疗药物之一,但对CKD的疗效尚不十分明确。一项随机交叉临床试验在46例伴或不伴T2D CKD患者中评估甾体类MRA药物依普利酮(eplerenone)联合RAASi以及达格列净的疗效<sup>[56]</sup>,结果显示,在接受最大耐受剂量ACEI/ARB的CKD患者中,UACR相比基线下降幅度在达格列净组、依普利酮组和达格列净-依普利酮组分别为19.6%、33.7%和53.0%,相比单独加用达格列净和依普利酮,三药联合治疗降低尿蛋白的作用最为显著(相比达格列净组, $P<0.001$ ;相比依普利酮组, $P=0.013$ )。但甾体类MRA治疗CKD的获益有待更大规模、更多的循证证据支持。

近年来一些新型nsMRA被筛选并开展了相关的临床研究。FIDELIO-DKD<sup>[57]</sup>及FIGARO-DKD<sup>[58]</sup>研究提示nsMRA非奈利酮(finerenone)对糖尿病肾病患者具有显著的肾脏和心血管保护作用。非奈利酮已成为T2D伴CKD患者脏器保护推荐用药<sup>[5,59]</sup>。FIDELIO-DKD<sup>[57]</sup>和FIGARO-DKD<sup>[58]</sup>研究方案所有受试者均联合使用RAASi,其中4.6%~8.5%的受试者(共877例)联合使用了SGLT2i。在汇总分析(FIDELITY)<sup>[60]</sup>中,三药联合治疗患者的亚组分析结果与总研究结果一致。

以上研究结果提示,ACEI/ARB、SGLT2i以及nsMRA这三类药物的心肾保护有叠加作用。SGLT2i可以降低ACEI/ARB治疗的高血钾风险<sup>[61]</sup>,是联合方案的重要组成部分。基于上述循证证据,本共识建议对伴T2D的CKD患者,可以联合使用ACEI/ARB、SGLT2i以及nsMRA。

需要指出的是,鉴于ACEI/ARB、SGLT2i和nsMRA药物作用机制,这三类药物在用药初期均有一过性降低eGFR的作用,ACEI/ARB和nsMRA都有升高血钾的作用,因此本共识建议如计划两药或三药联合治疗,起始使用RAASi,并滴定至最大可耐受标注剂量,密切监测肾功能和电解质变化,在患者可耐受的情况下逐步分别加用SGLT2i和nsMRA药物,避免同时使用。

#### (四)SGLT2i使用过程中的不良反应监测和处理

##### 推荐意见

11. 建议开始SGLT2i治疗的2~4周内检测肾功能,并监测血压和血容量:(1)SGLT2i开始治疗2~4周内,如eGFR下降小于基线值的30%,不需要停用SGLT2i药物,但需监测eGFR水平变化;(2)SGLT2i开始治疗2~4周内,如eGFR下降等于或超过基线值的30%时,建议停药,并寻找可能原因。

目前临床研究均报告在开始SGLT2i治疗后数周出现早期eGFR下降(eGFR dip)的现象,其机制可能与管球反馈变化<sup>[62]</sup>和氧化应激降低<sup>[63]</sup>有关。临床研究结果显示,治疗2~4周内eGFR下降>10%的发生率为28.3%~49.4%,其中eGFR下降>30%的发生率为1.4%~4.7%<sup>[64-67]</sup>;通常在SGLT2i治疗4周后eGFR水平趋于平稳<sup>[64-67]</sup>。与治疗初期

未出现eGFR下降的患者相比,发生早期eGFR下降不影响肾功能长期预后,不影响SGLT2i治疗的有效性、安全性和耐受性<sup>[64-67]</sup>。

虽然治疗初始的早期eGFR下降通常不会增加不良预后风险,但从用药安全性考虑,建议在治疗过程中监测肾功能变化。本共识建议在SGLT2i开始治疗2~4周内检测一次肾功能,同时监测患者的血压和血容量。对eGFR下降幅度低于基线值30%的患者不建议停药,但需监测eGFR变化;对于eGFR下降幅度等于或超过基线值30%的患者建议停药,并需积极寻找可能的原因,予以纠正。

##### 推荐意见

12. 建议伴T2D的CKD患者在SGLT2i治疗过程中关注酮症酸中毒的发生:(1)发生酮症酸中毒时建议停用SGLT2i治疗;(2)如患者出现乏力、过度口渴、不明原因呕吐、腹痛、脱水、神志改变等症状时建议暂停使用SGLT2i,并及时监测血酮或尿酮;(3)加强患者宣教,使其了解酮症酸中毒的临床症状及可能的诱因。

如“推荐意见6”部分所述,SGLT2i治疗T2D的临床研究中有发生DKA事件的报告,但在非糖尿病患者中DKA的风险极低,几乎没有相关报告。对于伴T2D的CKD患者,建议在接受SGLT2i治疗的过程中要关注DKA的发生,特别是euDKA。如患者发生DKA,需立即停用SGLT2i。对于使用SGLT2i治疗且出现疑似代谢性酸中毒症状、体征的患者,如严重乏力、过度口渴、不明原因呕吐、腹痛、脱水、神志改变等症状,无论其血糖水平如何,均应立即停用SGLT2i并及时评估血酮或尿酮水平。

此外,建议加强患者宣教,使其能够进行有效的自我风险防范,主要包括:(1)了解DKA的症状和体征,一旦发生需立即停药并及时就医;(2)告知患者可能增加DKA发生风险的诱因,指导他们避免低碳水化合物饮食,勿随意大幅度减少或停用胰岛素,并遵循生病日原则(sick day guidance),即当患者出现身体不适、饮食减少、呕吐、脱水、外科手术、急性疾病(如急性呼吸道感染或急性消化道感染)时,应立即停用SGLT2i或咨询医师。这些危险因素清除后,患者可在医师指导下考虑重启SGLT2i治疗。

##### 推荐意见

13. 对反复发生低血糖事件的T2D患者,需调整降糖方案,减少联合使用胰岛素、磺脲类或格列奈类药物的剂量。

在T2D患者中,SGLT2i与其他降糖药物联用的低血糖风险报告如“推荐意见6”证据描述,临床实践中发现,联合使用SGLT2i和胰岛素治疗时,胰岛素剂量下调10%~20%将减少低血糖发生风险<sup>[68-69]</sup>。因此对反复发生低血糖事件的T2D患者,需调整降糖方案,减少联合使用胰岛素、磺脲类或格列奈类药物的剂量。

**推荐意见**

14. 在治疗过程中出现严重泌尿道感染、生殖道真菌感染时,建议停用 SGLT2i;(1)反复发生泌尿、生殖道感染的患者,建议不使用或谨慎使用 SGLT2i;(2)建议加强患者宣教,适量多饮水,注意会阴局部清洁。

综合目前的数据来看,在 SGLT2i 治疗过程中发生急性肾盂肾炎或尿脓毒症等严重泌尿系感染的情况罕见,但考虑到这些不良事件的严重危害,以及大部分 CKD 患者存在与感染风险增加相关的基础疾病(如合并糖尿病),建议治疗过程中反复发生泌尿、生殖道感染的患者不使用或谨慎使用 SGLT2i。建议加强患者宣教,提醒患者在用药过程中适量多饮水,注意会阴局部清洁。在治疗过程中出现严重泌尿道感染、生殖道真菌感染时建议停用 SGLT2i 治疗。

**推荐意见**

15. 当患者因各种原因发生 AKI 时,建议停用 SGLT2i。

虽然从药物机制推论,在低容量的情况下,SGLT2i 治疗可能增加 AKI 风险,但现有临床研究提示,与安慰剂组相比,SGLT2i 治疗组的 AKI 发生风险降低。在心血管高危人群 T2D 患者中的研究(EMPA-REG OUTCOME<sup>[7]</sup>和 DECLARE-TIMI 58<sup>[9]</sup>)显示,恩格列净和达格列净治疗人群的 AKI 发生率低于安慰剂组。CANVAS<sup>[8]</sup>和 VERTIS CV<sup>[25]</sup>研究则观察到卡格列净和艾托格列净治疗后 AKI 风险无增加。针对心力衰竭<sup>[19-21,24]</sup>和 CKD 人群的临床研究<sup>[4,10-11,23]</sup>也报告了相似的结果。相关的荟萃分析结果显示,与安慰剂组相比,SGLT2i 治疗患者 AKI 发生风险低 23%,其中伴糖尿病患者 AKI 发生风险低 21%,非糖尿病患者 AKI 风险低 34%<sup>[6]</sup>。

但在真实世界中有 SGLT2i 治疗中发生 AKI 的报告<sup>[46]</sup>,美国 FDA 据此于 2016 年在 SGLT2i 类药物的产品说明书中补充了关于 AKI 的风险警告(<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability>),并提醒医护人员关注 AKI 的相关风险因素,包括血容量减少、CKD、充血性心力衰竭、服用其他药物(如利尿剂、ACEI/ARB、非甾体类消炎药等)。临床还有 SGLT2i 治疗后发生渗透性肾病的病例报道<sup>[70]</sup>。基于上述原因,建议在 SGLT2i 治疗过程中关注 AKI 的风险,特别是存在有效血容量不足的患者,并建议在治疗过程中一旦发生 AKI,立即停止 SGLT2i 治疗,并积极寻找原因,予以纠正。

**推荐意见**

16. 对已使用 SGLT2i 的患者,即使 eGFR 下降到  $20 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$  以下也不必停药,可继续使用直至透析或肾移植。

在 CREDESCENCE<sup>[10]</sup>、DAPA-CKD<sup>[4]</sup>、EMPA-KIDNEY<sup>[11]</sup> 研究中,受试者在进入透析或接受肾移植前需停用 SGLT2i。有研究分析提示,即使 eGFR 下降到入组下限,患者仍可获

益,如 DAPA-CKD 研究 4 304 例患者中 624 例(14%)基线 eGFR 为 CKD 4 期,预设分析<sup>[12]</sup>结果显示,这一亚组人群接受达格列净治疗的心肾保护获益与 CKD 2~3 期人群一致。另一项 DAPA-CKD 事后分析<sup>[13]</sup>,按照入组基线时 KDIGO CKD 危险分层,极高危组达格列净治疗的每年 eGFR 下降斜率及心肾保护获益与其他风险组一致。CREDESCENCE 研究在随机分配时,有 174 例(4%)患者的 eGFR  $< 30 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$  [中位数  $26 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ ,其中约 5% 的患者 eGFR  $< 20 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ ],结果显示卡格列净治疗在这一人群中同样有延缓肾病进展的获益<sup>[71]</sup>。2021 年的英国肾脏病协会临床实践指南<sup>[48]</sup>建议对已使用 SGLT2i 的患者即使 eGFR 下降到  $20 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$  以下也不必停药,可继续使用,而在透析治疗或接受肾移植前需停药。基于上述证据,本共识建议,对已使用 SGLT2i 的患者,即使 eGFR 下降到  $20 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$  以下也不必停药,可继续使用,直至透析或肾移植。

**二、总结与展望**

现有循证证据显示,SGLT2i 不但对 T2D 患者有独立于降糖作用的心肾保护效应,而且对非糖尿病 CKD 患者也可改善心肾结局,总体安全性良好。目前 SGLT2i 类药物已成为 CKD 患者心肾保护的重要治疗用药。我们希望通过本版专家共识,充分总结相关的循证医学证据,为帮助我国临床医师合理、规范使用 SGLT2i 提供用药指导,能够在临床实践中根据患者个体情况,权衡获益和风险,给患者带来最优的 CKD 管理方案。

SGLT2i 在 CKD 患者的临床应用还有很多亟需探讨的问题:(1)这类药物的心肾保护作用机制;(2)适用的 CKD 患者是否可进一步扩展至一些特殊人群,例如 T1D、肾移植、多囊肾、肥胖相关性肾病或其他代谢相关性疾病、正在使用大剂量激素或免疫抑制剂的患者等;(3)SGLT2i 联合 nsMRA 的心肾保护作用尚待更多循证及真实世界数据的支持;(4)虽然 SGLT2i 对矿物质骨代谢的长期影响仍不明确,但由于 CKD 患者易并发矿物质骨代谢异常,SGLT2i 对钙磷、甲状旁腺素及骨折发生的长期影响值得关注。

随着 SGLT2i 在 CKD 患者使用的循证证据和临床实践的逐渐积累,这类药物有望成为 CKD 管理的基础用药之一。

志谢 感谢广东省精准医学应用学会的组织和协调  
利益冲突 无

《钠-葡萄糖转运体 2 抑制剂在慢性肾脏病患者临床应用的中国专家共识(2023 年版)》专家组

组长:侯凡凡(南方医科大学南方医院肾内科)

专家组(按姓氏笔画顺序排序):毛慧娟(南京医科大学第一附属医院肾内科)、左力(北京大学人民医院肾内科)、刘必成(东南大学附属中大医院肾内科)、李勇(复旦大学附属华山医院心内科)、李小英(复旦大学附属中山医院内分泌科)、李贵森

(四川省医学科学院四川省人民医院肾内科)、陈崴(中山大学附属第一医院肾内科)、陈楠(上海交通大学医学院附属瑞金医院肾内科)、陈江华(浙江大学医学院附属第一医院肾内科)、赵明辉(北京大学第一医院肾内科)、郝传明(复旦大学附属华山医院肾内科)、侯凡凡(南方医科大学南方医院肾内科)、姚丽(中国医科大学附属第一医院肾内科)、顾乐怡(上海交通大学医学院附属仁济医院肾内科)、徐钢(华中科技大学同济医学院附属同济医院肾内科)、梁敏(南方医科大学南方医院肾内科)、霍勇(北京大学第一医院心内科)

执笔人:张敏(复旦大学附属华山医院肾内科)、郝传明(复旦大学附属华山医院肾内科)

### 参 考 文 献

- [1] Wang L, Xu X, Zhang M, et al. Prevalence of chronic kidney disease in China: results from the sixth China chronic disease and risk factor surveillance[J]. *JAMA Intern Med*, 2023, 183(4): 298-310. DOI: 10.1001/jamainternmed.2022.6817.
- [2] Zhang L, Zhao MH, Zuo L, et al. China Kidney Disease Network (CK-NET) 2016 annual data report[J]. *Kidney Int Suppl* (2011), 2020, 10(2): e97-e185. DOI: 10.1016/j.kisu.2020.09.001.
- [3] Navaneethan SD, Schold JD, Arrigain S, et al. Cause-specific deaths in non-dialysis-dependent CKD[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2015, 26(10): 2512-2520. DOI: 10.1681/ASN.2014101034.
- [4] 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.
- [5] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2022 clinical practice guideline for diabetes management in chronic kidney disease[J]. *Kidney Int*, 2022, 102(5S): S1-S127. DOI: 10.1016/j.kint.2022.06.008.
- [6] Nuffield Department of Population Health Renal Studies Group, SGLT2 inhibitor Meta-Analysis Cardio-Renal Trialists' Consortium. Impact of diabetes on the effects of sodium glucose co-transporter-2 inhibitors on kidney outcomes: collaborative meta-analysis of large placebo-controlled trials[J]. *Lancet*, 2022, 400(10365): 1788-1801. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)02074-8.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] 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.
- [10] 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.
- [11] 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.
- [12] Chertow GM, Vart P, Jongs N, et al. Effects of dapagliflozin in stage 4 chronic kidney disease[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2021, 32(9): 2352-2361. DOI: 10.1681/ASN.2021020167.
- [13] Waijer SW, Vart P, Cherney D, et al. Effect of dapagliflozin on kidney and cardiovascular outcomes by baseline KDIGO risk categories: a post hoc analysis of the DAPA-CKD trial[J]. *Diabetologia*, 2022, 65(7): 1085-1097. DOI: 10.1007/s00125-022-05694-6.
- [14] Zelniker TA, Wiviott SD, 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. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32590-X.
- [15] Neuen BL, Young T, Heerspink H, et al. SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2019, 7(11): 845-854. DOI: 10.1016/S2213-8587(19)30256-6.
- [16] McGuire DK, Shih WJ, Cosentino F, et al. Association of SGLT2 inhibitors with cardiovascular and kidney outcomes in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis[J]. *JAMA Cardiol*, 2021, 6(2): 148-158. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.4511.
- [17] Bhatia K, Jain V, Gupta K, et al. Prevention of heart failure events with sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors across a spectrum of cardio-renal-metabolic risk[J]. *Eur J Heart Fail*, 2021, 23(6): 1002-1008. DOI: 10.1002/ehf.2135.
- [18] KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Summary of recommendation statements[J]. *Kidney Int Suppl* (2011), 2013, 3(1): 5-14. DOI: 10.1038/kisup.2012.77.
- [19] 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.
- [20] 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.
- [21] Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction[J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(16): 1451-1461. DOI: 10.1056/NEJMoa2107038.
- [22] Solomon SD, McMurray J, Claggett B, et al. Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction[J]. *N Engl J Med*, 2022, 387(12): 1089-1098. DOI: 10.1056/NEJMoa2206286.
- [23] Bhatt DL, Szarek M, Pitt B, et al. Sotagliflozin in patients with diabetes and chronic kidney disease[J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(2): 129-139. DOI: 10.1056/NEJMoa2030186.
- [24] Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, et al. Sotagliflozin in patients with diabetes and recent worsening heart failure[J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(2): 117-128. DOI: 10.

- 1056/NEJMoa2030183.
- [25] 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.
- [26] Dandona P, Mathieu C, Phillip M, et al. Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with inadequately controlled type 1 diabetes: the DEPICT-1 52-week study[J]. *Diabetes Care*, 2018, 41(12): 2552-2559. DOI: 10.2337/dc18-1087.
- [27] Mathieu C, Dandona P, Gillard P, et al. Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with inadequately controlled type 1 diabetes (the DEPICT-2 study): 24-week results from a randomized controlled trial[J]. *Diabetes Care*, 2018, 41(9): 1938-1946. DOI: 10.2337/dc18-0623.
- [28] Pieber TR, Famulla S, Eilbracht J, et al. Empagliflozin as adjunct to insulin in patients with type 1 diabetes: a 4-week, randomized, placebo-controlled trial (EASE-1)[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2015, 17(10): 928-935. DOI: 10.1111/dom.12494.
- [29] 卡格列净片 (JXHS1600054-55) 说明书 [EB/OL]. (2018-10-23) [2023-06-25]. <https://www.cde.org.cn/main/xxgk/postmarketpage?acceptidCODE=cffd7dd19e42ee8e3eb83bec63eccf8>.
- [30] 恩格列净片 (JXHS2101074) 说明书 [EB/OL]. (2023-04-18) [2023-06-25]. <https://www.cde.org.cn/main/xxgk/postmarketpage?acceptidCODE=a51de7d509955dce82530aa2332b3815>.
- [31] 达格列净片 (JXHS2100009-10) 说明书 [EB/OL]. (2023-04-18) [2023-06-25]. <https://www.cde.org.cn/main/xxgk/postmarketpage?acceptidCODE=d13e5d4cbc596f281ead55902948f977>.
- [32] 艾托格列净片 (JXHS1800069) 说明书 [EB/OL]. (2021-03-01) [2023-06-25]. <https://www.cde.org.cn/main/xxgk/postmarketpage?acceptidCODE=ea3ebf3201ffd0e6508a778c522fb81a>.
- [33] Halden T, Kvitne KE, Midtvedt K, et al. Efficacy and safety of empagliflozin in renal transplant recipients with posttransplant diabetes mellitus[J]. *Diabetes Care*, 2019, 42(6): 1067-1074. DOI: 10.2337/dc19-0093.
- [34] Wang H, Li T, Sun F, et al. Safety and efficacy of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin in patients with systemic lupus erythematosus: a phase I/II trial[J]. *RMD Open*, 2022, 8(2): e002686. DOI: 10.1136/rmdopen-2022-002686.
- [35] Morales E, Galindo M. SGLT2 inhibitors in lupus nephropathy, a new therapeutic strategy for nephroprotection[J]. *Ann Rheum Dis*, 2022: annrheumdis-2022-222512. DOI: 10.1136/annrheumdis-2022-222512.
- [36] Rodriguez D, Kapoor S, Edenhofer I, et al. Inhibition of sodium-glucose cotransporter 2 with dapagliflozin in Han: SPRD rats with polycystic kidney disease[J]. *Kidney Blood Press Res*, 2015, 40(6): 638-647. DOI: 10.1159/000368540.
- [37] Kapoor S, Rodriguez D, Riwanto M, et al. Effect of sodium-glucose cotransport inhibition on polycystic kidney disease progression in PCK rats[J]. *PLoS One*, 2015, 10(4): e0125603. DOI: 10.1371/journal.pone.0125603.
- [38] Menne J, Dumann E, Haller H, et al. Acute kidney injury and adverse renal events in patients receiving SGLT2-inhibitors: a systematic review and meta-analysis[J]. *PLoS Med*, 2019, 16(12): e1002983. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002983.
- [39] Jackson AM, Dewan P, Anand IS, et al. Dapagliflozin and diuretic use in patients with heart failure and reduced ejection fraction in DAPA-HF[J]. *Circulation*, 2020, 142(11): 1040-1054. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047077.
- [40] Rossing P, Inzucchi SE, Vart P, et al. Dapagliflozin and new-onset type 2 diabetes in patients with chronic kidney disease or heart failure: pooled analysis of the DAPA-CKD and DAPA-HF trials[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2022, 10(1): 24-34. DOI: 10.1016/S2213-8587(21)00295-3.
- [41] Vallon V, Thomson SC. Targeting renal glucose reabsorption to treat hyperglycaemia: the pleiotropic effects of SGLT2 inhibition[J]. *Diabetologia*, 2017, 60(2): 215-225. DOI: 10.1007/s00125-016-4157-3.
- [42] van Baar M, van Ruiten CC, Muskiet M, et al. SGLT2 inhibitors in combination therapy: from mechanisms to clinical considerations in type 2 diabetes management[J]. *Diabetes Care*, 2018, 41(8): 1543-1556. DOI: 10.2337/dc18-0588.
- [43] Li J, Shao YH, Wang XG, et al. Efficacy and safety of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors as add-on to metformin and sulfonylurea treatment for the management of type 2 diabetes: a meta-analysis[J]. *Endocr J*, 2018, 65(3): 335-344. DOI: 10.1507/endocr.EJ17-0372.
- [44] Horii T, Oikawa Y, Kunisada N, et al. Real-world risk of hypoglycemia-related hospitalization in Japanese patients with type 2 diabetes using SGLT2 inhibitors: a nationwide cohort study[J]. *BMJ Open Diabetes Res Care*, 2020, 8(2): e001856. DOI: 10.1136/bmjdr-2020-001856.
- [45] Patel K, Nair A. A literature review of the therapeutic perspectives of sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT2) inhibitor-induced euglycemic diabetic ketoacidosis[J]. *Cureus*, 2022, 14(9): e29652. DOI: 10.7759/cureus.29652.
- [46] U.S. Food and Drug Administration. FDA drug safety communication: FDA revises labels of SGLT2 inhibitors for diabetes to include warnings about too much acid in the blood and serious urinary tract infections [EB/OL]. (2015-12-04) [2023-06-25]. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-revises-labels-sgl2-inhibitors-diabetes-include-warnings-about-too-much-acid-blood-and-serious>.
- [47] Staplin N, Roddick AJ, Emberson J, et al. Net effects of sodium-glucose co-transporter-2 inhibition in different patient groups: a meta-analysis of large placebo-controlled randomized trials[J]. *EclinicalMedicine*, 2021, 41: 101163. DOI: 10.1016/j.eclinm.2021.101163.
- [48] Association UK. UK kidney association clinical Practice guideline: sodium-glucose co-transporter-2 (SGLT-2) inhibition in adults with kidney disease[EB/OL]. (2021-10-18) [2023-06-25]. [https://ukkidney.org/sites/renal.org/files/UKKA%20guideline\\_SGLT2i%20in%20adults%20with%20kidney%20disease%20v1%2018.10.21.pdf](https://ukkidney.org/sites/renal.org/files/UKKA%20guideline_SGLT2i%20in%20adults%20with%20kidney%20disease%20v1%2018.10.21.pdf).
- [49] Brown E, Rajeev SP, Cuthbertson DJ, et al. A review of

- the mechanism of action, metabolic profile and haemodynamic effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2019, 21 Suppl 2: 9-18. DOI: 10.1111/dom.13650.
- [50] Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis[J]. *Ann Intern Med*, 2013, 159(4): 262-274. DOI: 10.7326/0003-4819-159-4-201308200-00007.
- [51] Bersoff-Matcha SJ, Chamberlain C, Cao C, et al. Fournier gangrene associated with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors: a review of spontaneous postmarketing cases[J]. *Ann Intern Med*, 2019, 170(11): 764-769. DOI: 10.7326/M19-0085.
- [52] Foxman B. Urinary tract infection syndromes: occurrence, recurrence, bacteriology, risk factors, and disease burden [J]. *Infect Dis Clin North Am*, 2014, 28(1): 1-13. DOI: 10.1016/j.idc.2013.09.003.
- [53] McGovern AP, Hogg M, Shields BM, et al. Risk factors for genital infections in people initiating SGLT2 inhibitors and their impact on discontinuation[J]. *BMJ Open Diabetes Res Care*, 2020, 8(1): e001238. DOI: 10.1136/bmjdr-2020-001238.
- [54] Chertow GM, Correa-Rotter R, Vart P, et al. Effects of dapagliflozin in chronic kidney disease, with and without other cardiovascular medications: DAPA-CKD trial[J]. *J Am Heart Assoc*, 2023, 12(9): e028739. DOI: 10.1161/JAHA.122.028739.
- [55] Liu T, Li R, Wang X, et al. Benefits of SGLT2 inhibitors combining with renin-angiotensin-system blockers on cardiovascular outcomes in chronic kidney disease patients: a systemic review and meta-analysis[J]. *Med Clin (Barc)*, 2022, 159(2): 65-72. DOI: 10.1016/j.medcli.2021.09.031.
- [56] Provenzano M, Puchades MJ, Garofalo C, et al. Albuminuria-lowering effect of dapagliflozin, eplerenone, and their combination in patients with chronic kidney disease: a randomized crossover clinical trial[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2022, 33(8): 1569-1580. DOI: 10.1681/ASN.2022020207.
- [57] Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, et al. Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(23): 2219-2229. DOI: 10.1056/NEJMoa2025845.
- [58] Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, et al. Cardiovascular events with finerenone in kidney disease and type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(24): 2252-2263. DOI: 10.1056/NEJMoa2110956.
- [59] Mima A. A narrative review of diabetic kidney disease: previous and current evidence-based therapeutic approaches[J]. *Adv Ther*, 2022, 39(8): 3488-3500. DOI: 10.1007/s12325-022-02223-0.
- [60] Agarwal R, Filippatos G, Pitt B, et al. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis[J]. *Eur Heart J*, 2022, 43(6): 474-484. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab777.
- [61] Neuen BL, Oshima M, Agarwal R, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and risk of hyperkalemia in people with type 2 diabetes: a meta-analysis of individual participant data from randomized, controlled trials[J]. *Circulation*, 2022, 145(19): 1460-1470. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.057736.
- [62] Umanath K, Testani JM, Lewis JB. "Dip" in eGFR: stay the course with SGLT-2 inhibition[J]. *Circulation*, 2022, 146(6): 463-465. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.060823.
- [63] Lytvyn Y, Kimura K, Peter N, et al. Renal and vascular effects of combined SGLT2 and angiotensin-converting enzyme inhibition[J]. *Circulation*, 2022, 146(6): 450-462. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.059150.
- [64] Adamson C, Docherty KF, Heerspink H, et al. Initial decline (Dip) in estimated glomerular filtration rate after initiation of dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction: insights from DAPA-HF[J]. *Circulation*, 2022, 146(6): 438-449. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.058910.
- [65] Jongs N, Chertow GM, Greene T, et al. Correlates and consequences of an acute change in eGFR in response to the SGLT2 inhibitor dapagliflozin in patients with CKD[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2022, 33(11): 2094-2107. DOI: 10.1681/ASN.2022030306.
- [66] Kraus BJ, Weir MR, Bakris GL, et al. Characterization and implications of the initial estimated glomerular filtration rate 'dip' upon sodium-glucose cotransporter-2 inhibition with empagliflozin in the EMPA-REG OUTCOME trial[J]. *Kidney Int*, 2021, 99(3): 750-762. DOI: 10.1016/j.kint.2020.10.031.
- [67] Oshima M, Jardine MJ, Agarwal R, et al. Insights from CREDENCE trial indicate an acute drop in estimated glomerular filtration rate during treatment with canagliflozin with implications for clinical practice[J]. *Kidney Int*, 2021, 99(4): 999-1009. DOI: 10.1016/j.kint.2020.10.042.
- [68] Tang H, Cui W, Li D, et al. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in addition to insulin therapy for management of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2017, 19(1): 142-147. DOI: 10.1111/dom.12785.
- [69] Harris SB, Mequanint S, Miller K, et al. When insulin therapy fails: the impact of SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2017, 40(10): e141-e142. DOI: 10.2337/dc17-0744.
- [70] Perazella MA, Juncos LA. Drug-induced osmotic nephropathy: add SGLT2-inhibitors to the list? [J]. *Kidney360*, 2022, 3(3): 550-553. DOI: 10.34067/KID.0007882021.
- [71] Bakris G, Oshima M, Mahaffey KW, et al. Effects of canagliflozin in patients with baseline eGFR <30 ml/min per 1.73 m<sup>2</sup>: subgroup analysis of the randomized CREDENCE trial[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2020, 15(12): 1705-1714. DOI: 10.2215/CJN.10140620.