



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2021.10.009

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2021.10.009

· 论著 ·

# 达格列净对单用二甲双胍血糖控制不佳 2 型糖尿病患者的疗效及氧化应激的影响

李茂 罗定兰

**【摘要】 目的** 探讨达格列净对单用二甲双胍血糖控制不佳 2 型糖尿病 (T2DM) 患者的疗效及氧化应激的影响。**方法** 将 102 例单用二甲双胍血糖控制不佳 T2DM 患者随机分为观察组和对照组, 每组各 51 例, 均予以运动和饮食干预, 对照组加用阿卡波糖治疗, 观察组加用达格列净治疗, 疗程均为 24 周。比较两组患者治疗前后血糖相关指标、胰岛功能指标、血脂、肾功能指标、氧化应激指标、体重和 BMI。观察治疗过程中的不良反应。**结果** 治疗后, 观察组空腹血糖 (FPG)、糖化血红蛋白 (HbA1c)、胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR)、体重、BMI 低于对照组, 胰岛  $\beta$  细胞功能指数 (HOMA- $\beta$ ) 高于对照组 ( $P < 0.05$ ); 观察组甘油三酯 (TG)、总胆固醇 (TC)、血尿酸、尿白蛋白/肌酐比 (UACR)、胱抑素 C (CysC) 低于对照组, 高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 高于对照组 ( $P < 0.05$ ); 观察组血清活性氧 (ROS)、丙二醛 (MDA) 低于对照组, 血清超氧化物歧化酶 (SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-px)、过氧化氢酶 (CAT) 高于对照组 ( $P < 0.05$ )。两组均无严重不良事件。**结论** 对单用二甲双胍血糖控制不佳的 T2DM 患者加用达格列净治疗可有效控制血糖和血脂、改善胰岛功能、降低体重、改善肾功能和抑制氧化应激, 且安全性较好。

**【关键词】** 达格列净; 阿卡波糖; 二甲双胍; 2 型糖尿病; 氧化应激

**【中图分类号】** R587.1

**【文献标识码】** A

**Effect of dapagliflozin on therapeutic effect and oxidative stress in type 2 diabetic patients with poor glycemic control of metformin alone** Li Mao, Luo Dinglan. Department of Endocrinology, the First People's Hospital of Yibin, Yibin 644000, China

**【Abstract】 Objective** To explore the effect of dapagliflozin on therapeutic effect and oxidative stress in type 2 diabetic mellitus (T2DM) patients with poor glycemic control of metformin alone. **Methods** The 102 T2DM patients with poor glycemic control of metformin alone were randomly divided into observation group and control group, with 51 cases in each group. Both groups were given exercise and diet intervention. The control group was treated with acarbose and the observation group was treated with dapagliflozin. The courses of treatment were 24 weeks. Blood glucose related indexes, islet function indexes, blood lipid related indexes, renal function indexes, oxidative stress indexes, body weight and BMI were compared between the two groups before and after treatment. The adverse reactions during the treatment were observed. **Results** After treatment, fasting plasma glucose (FPG), glycosylated hemoglobin (HbA1c), Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance (HOMA-IR), weight and BMI in observation group were lower than those in control group, Homeostasis Model Assessment- $\beta$  cell (HOMA- $\beta$ ) was higher than that in control group ( $P < 0.05$ ). Levels of triglyceride (TG), total cholesterol (TC), blood uric acid, urinary albumin/creatinine ratio (UACR) and cystatin C (CysC) in observation group were lower than those in control group, and the levels of high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) and low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) in observation group were higher than those in control group ( $P < 0.05$ ). The levels of serum reactive oxygen species (ROS) and malondialdehyde (MDA) in observation group were lower than those in control group, and levels of serum superoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GSH-px) and catalase (CAT) in observation group were higher than those in control group ( $P < 0.05$ ). There were no serious adverse events in both groups. **Conclusion** Dapagliflozin can effectively control blood glucose and blood lipid, improve islet function, reduce weight, improve renal function and inhibit oxidative stress, and have good safety in T2DM patients with poor glycemic control of metformin alone.

**【Key words】** Dapagliflozin; Acarbose; Metformin; Type 2 diabetic mellitus; Oxidative stress

基金项目: 宜宾市卫生健康委员会科研项目 (2019352-25)

作者单位: 644000 四川省宜宾市第一人民医院内分泌科

通讯作者: 罗定兰, E-mail: qinshan200606@163.com

2 型糖尿病 (T2DM) 是一种由遗传和环境等因素共同作用导致以血糖水平增高为特征的代谢性疾病。近年来, T2DM 的发病率呈上升和年轻化趋势<sup>[1]</sup>。二甲双胍是被公认的治疗 T2DM 的基础药物之一, 但随着病程延长, T2DM 患者的胰岛  $\beta$  细胞功能进行性下降, 对疗效产生影响<sup>[2,4]</sup>。达格列净是一种钠-葡萄糖共转运体 2 (SGLT2) 抑制剂, 主要通过抑制肾脏对葡萄糖的再吸收发挥降血糖作用, 无论单独使用还是与其他降糖药物联合应用, 均可有效降低血糖水平<sup>[5]</sup>。本研究通过对单用二甲双胍药控制不佳的 T2DM 患者加用达格列净治疗, 探讨其临床疗效及对氧化应激的影响, 旨在为临床诊治提供理论依据。

## 对象与方法

1. 对象: 选取 2018 年 2 月 ~ 2019 年 10 月于我科门诊就诊的 T2DM 患者 102 例, 男 56 例, 女 46 例, 年龄 36 ~ 72 岁, 平均年龄 (50.26 ± 10.12) 岁。纳入标准: (1) T2DM 诊断符合中国 2 型糖尿病防治指南 (2017 年版) 中 T2DM 诊断标准<sup>[6]</sup>; (2) 年龄 > 18 岁; (3) 使用二甲双胍剂量 ≥ 1 000 mg/d, 且治疗时间达 3 个月以上血糖控制不佳。排除标准: (1) 1 型糖尿病; (2) 合并严重心、肝、胰腺疾病; (3) 合并急性肾损伤和肾功能损害 [估算的肾小球滤过率 (eGFR) < 60 ml · min<sup>-1</sup> · (1.73 m<sup>2</sup>)<sup>-1</sup>]; (4) 合并严重感染、恶性肿瘤及免疫性疾病; (5) 近期发生糖尿病酮症酸中毒、高渗性昏迷及乳酸酸中毒等糖尿病急性并发症; (6) 正在使用 SGLT2 抑制剂类药物。将 102 例患者随机分为观察组和对照组, 每组各 51 例。其中观察组男 29 例, 女 22 例, 年龄 36 ~ 72 岁, 平均年龄 (49.31 ± 10.10) 岁, 平均病程 (2.18 ± 0.57) 年; 对照组男 27 例, 女 24 例, 年龄 32 ~ 73 岁, 平均年龄 (48.69 ± 8.74) 岁, 平均病程 (2.22 ± 0.39) 年。两组患者一般资料比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。本研究经我院伦理委员会审批通过, 所有患者均签署知情同意书。

2. 方法: 入院后两组患者二甲双胍用药情况维持不变, 并予以运动及饮食干预。观察组患者加用达格列净 10 mg 每天 1 次口服, 对照组加用阿卡波糖 50 mg 每天 3 次口服, 治疗时间均为 24 周。比较两组患者治疗前和治疗 24 周后血糖相关指标 [空腹血糖 (FPG)、餐后 2 h 血糖 (2h PG)、糖化血红蛋白 (HbA1c)]、胰岛功能相关指标 [胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR)、胰岛  $\beta$  细胞功能指数 (HOMA- $\beta$ )]、血脂 [甘油三酯 (TG)、总胆固醇 (TC)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)]、肾功能指标 [血尿酸、尿蛋白/肌酐比 (UACR)、肌酐 (SCr)、24 h 尿蛋白、eGFR、

胱抑素 C (CysC)]、氧化应激指标 [活性氧 (ROS)、丙二醛 (MDA)、超氧化物歧化酶 (SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-px)、过氧化氢酶 (CAT)]、体重和 BMI。采用 Arleray HA-8160 全自动糖化血糖分析仪检测 FPG、2h PG、HbA1c; 采用化学发光法检测空腹血 C 肽及胰岛素 (FINS), 并根据稳态模型 (HOMA) 计算 HOMA-IR、HOMA- $\beta$ ,  $HOMA-IR = FPG (mmol/L) \times FINS (pmol/L) / 22.5$ ,  $HOMA-\beta = FINS (pmol/L) \times 20 / [FPG (mmol/L) - 3.5]$ ; 采用化学比色法检测血清 ROS、MDA、SOD、GSH-px、CAT。采用慢性肾脏病流行病学合作组 (CKD-EPI) 公式计算 eGFR。

3. 统计学处理: 应用 SPSS 22.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 同组治疗前后比较采用配对样本  $t$  检验, 两组间比较采用独立样本  $t$  检验。计数资料以例数和百分比表示, 组间比较采用  $\chi^2$  检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 结 果

1. 两组患者治疗前后血糖和胰岛功能相关指标比较: 治疗前两组患者血糖和胰岛功能相关指标比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。治疗后, 两组 FPG、2h PG、HbA1c 水平及 HOMA-IR 均明显低于同组治疗前, HOMA- $\beta$  高于同组治疗前 ( $P < 0.05$ ), 且观察组患者 FPG、HbA1c 水平、HOMA-IR 低于对照组, HOMA- $\beta$  明显高于对照组 ( $P < 0.05$ )。见表 1。

2. 两组患者治疗前后体重和 BMI 比较: 治疗前两组患者体重和 BMI 比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。治疗后, 两组患者体重和 BMI 均明显低于同组治疗前 ( $P < 0.05$ ), 且观察组体重和 BMI 明显低于对照组 ( $P < 0.05$ )。见表 1。

3. 两组患者治疗前后血脂比较: 治疗前两组患者血脂水平比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。治疗后, 两组患者 TG、TC 水平低于同组治疗前, HDL-C 水平高于同组治疗前 ( $P < 0.05$ ); 对照组 LDL-C 低于同组治疗前 ( $P < 0.05$ ), 而观察组 LDL-C 高于同组治疗前 ( $P < 0.05$ ); 观察组 TG、TC 水平明显低于对照组, HDL-C、LDL-C 水平明显高于对照组 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

4. 两组患者治疗前后肾功能指标比较: 治疗前两组患者的肾功能指标比较差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。治疗后, 两组 24h UAlb、eGFR、SCr 水平与同组治疗前比较差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 观察组血尿酸、UACR、CysC 水平低于同组治疗前 ( $P < 0.05$ ), 对照组血尿酸、UACR、CysC 与同组治疗前比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 观察组血尿酸、UACR、

表 1 两组患者治疗前后血糖和胰岛功能相关指标及体重、BMI 比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	FPG (mmol/L)	2h PG (mmol/L)	HbA1c (%)	HOMA-IR	HOMA-β	体重 (kg)	BMI (kg/m <sup>2</sup> )
观察组	治疗前	51	8.99 ± 1.04	13.16 ± 1.70	8.70 ± 0.47	3.67 ± 0.59	44.20 ± 9.09	73.23 ± 7.73
	治疗后	51	6.53 ± 0.62 <sup>ab</sup>	8.59 ± 1.22 <sup>a</sup>	6.46 ± 0.66 <sup>ab</sup>	2.37 ± 0.31 <sup>ab</sup>	56.22 ± 10.84 <sup>ab</sup>	68.59 ± 3.55 <sup>ab</sup>
对照组	治疗前	51	8.89 ± 1.20	13.12 ± 1.61	8.82 ± 0.64	3.71 ± 0.63	44.19 ± 8.12	73.30 ± 4.70
	治疗后	51	7.46 ± 0.83 <sup>a</sup>	8.72 ± 1.17 <sup>a</sup>	7.62 ± 0.82 <sup>a</sup>	3.05 ± 0.35 <sup>a</sup>	50.74 ± 9.26 <sup>a</sup>	70.89 ± 4.84 <sup>a</sup>

注:与同组治疗前比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与对照组治疗后比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$ 表 2 两组患者治疗前后血脂及肾功能指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	TG (mmol/L)	TC (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	血尿酸 (μmol/L)
观察组	治疗前	51	2.67 ± 0.56	4.90 ± 0.79	1.03 ± 0.14	3.64 ± 0.73
	治疗后	51	1.70 ± 0.63 <sup>ab</sup>	4.15 ± 0.71 <sup>ab</sup>	1.21 ± 0.17 <sup>ab</sup>	3.93 ± 0.52 <sup>ab</sup>
对照组	治疗前	51	2.56 ± 0.60	4.89 ± 0.76	1.06 ± 0.14	3.64 ± 0.66
	治疗后	51	2.24 ± 0.49 <sup>a</sup>	4.39 ± 0.62 <sup>a</sup>	1.14 ± 0.14 <sup>a</sup>	3.27 ± 0.60 <sup>a</sup>

  

组别	例数	UACR (mg/g)	24 h 尿蛋白 (mg/24)	eGFR [ml · min <sup>-1</sup> · (1.73 m <sup>2</sup> ) <sup>-1</sup> ]	SCr (μmol/L)	CysC (mg/L)
观察组	治疗前	51	56.48 ± 17.00	51.83 ± 12.52	129.87 ± 31.07	71.82 ± 20.46
	治疗后	51	47.15 ± 14.83 <sup>ab</sup>	48.32 ± 15.10	131.58 ± 31.83	69.34 ± 15.39
对照组	治疗前	51	56.34 ± 15.16	50.91 ± 12.12	128.30 ± 27.36	71.23 ± 13.60
	治疗后	51	55.49 ± 15.00	50.47 ± 11.62	129.25 ± 22.59	70.20 ± 18.44

注:与同组治疗前比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与对照组治疗后比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$ 表 3 两组患者治疗前后氧化应激指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	ROS (μmol/L)	MDA (nmol/ml)	SOD (U/ml)	CAT (U/L)	GSH-px (U/L)
观察组	治疗前	51	8.72 ± 1.03	15.91 ± 3.02	84.85 ± 9.13	258.46 ± 27.14
	治疗后	51	3.84 ± 1.02 <sup>ab</sup>	8.08 ± 1.53 <sup>ab</sup>	131.16 ± 10.41 <sup>ab</sup>	508.08 ± 34.38 <sup>ab</sup>
对照组	治疗前	51	8.74 ± 1.31	15.73 ± 2.80	84.72 ± 8.68	259.64 ± 22.65
	治疗后	51	5.85 ± 1.28 <sup>a</sup>	11.06 ± 2.39 <sup>a</sup>	101.21 ± 8.78 <sup>a</sup>	425.02 ± 21.92 <sup>a</sup>

注:与同组治疗前比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与对照组治疗后比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$ 

CysC 水平明显低于对照组( $P < 0.05$ )。两组 24h UAlb、eGFR、SCr 水平比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 2。

5. 两组患者治疗前后氧化应激指标比较:治疗前两组患者血清氧化应激指标水平比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗后,两组血清 ROS、MDA 水平低于同组治疗前,血清 SOD、GSH-px、CAT 水平高于同组治疗前( $P < 0.05$ );治疗后观察组血清 ROS、MDA 水平低于对照组,血清 SOD、GSH-px、CAT 水平高于对照组( $P < 0.05$ )。见表 3。

6. 两组患者不良反应发生情况比较:两组患者均未出现症状性低血糖、夜间低血糖反应及肝、肾、血液系统的严重不良事件。观察组患者接受达格列净治疗过程中未发现酮尿和酮症酸中毒、泌尿系统肿瘤及药物过敏等不良反应事件。治疗过程中观察组有 1 例老年女性患者发生下尿路感染,尿培养结果显示为大肠埃希菌,予以抗生素抗感染治疗后治愈。

## 讨 论

调查显示,18 岁及以上人群糖尿病患病率为 10.4%,而正在接受正规治疗的糖尿病患者约占 25.8%,其中

血糖水平控制较好者仅占 39.7%<sup>[7]</sup>。美国糖尿病学会(ADA)指南指出,在没有禁忌证的前提下,推荐将二甲双胍作为初诊 T2DM 的首选药物<sup>[8]</sup>。但由于二甲双胍胃肠道不良反应较严重,且随病程延长,胰岛 β 细胞功能会进行性减退,严重影响临床疗效<sup>[2,9]</sup>。阿卡波糖是一种 α-葡萄糖苷酶抑制剂,可通过竞争性抑制 α-糖苷酶,延缓肠道内双糖和多糖的水解吸收,降低碳水化合物生物利用度,有效降低血糖水平<sup>[10]</sup>。达格列净是一种 SGLT2 抑制剂,以非胰岛素依赖方式抑制肾脏对葡萄糖的重吸收,促进尿液中葡萄糖的排泄,从而降低血糖水平<sup>[11]</sup>。阿卡波糖和达格列净的降糖效果均得到指南的肯定。在一项回顾性研究中发现,T2DM 患者在原有治疗基础上予以达格列净治疗 6 个月后,HbA1c 水平显著下降<sup>[12]</sup>。本研究结果显示,治疗后,观察组 FPG、HbA1c 水平低于对照组,表明对单用二甲双胍控制不佳的 T2DM 患者加用达格列净在控制 FPG 和 HbA1c 方面较阿卡波糖更佳。

胰岛 β 细胞功能在 T2DM 的发生发展中扮演重要角色<sup>[13]</sup>。据顾思朋等<sup>[14]</sup>研究报道,阿卡波糖治疗 T2DM 可使 HOMA-IR 降低,HOMA-β 升高。Shimo 等<sup>[15]</sup>研究报道,达格列净治疗 T2DM 可促进肠降血糖

素分泌和葡萄糖激酶合成,从而保护胰岛  $\beta$  细胞。本研究结果显示,观察组患者 HOMA-IR 低于对照组,HO-MA- $\beta$  高于对照组,表明达格列净对胰岛  $\beta$  细胞功能改善作用优于阿卡波糖,可能与其能较好控制 HbA1c 水平有关。

研究表明,T2DM 患者在病情进展中合并高脂血症、体重增加等会增加心血管事件的发生率<sup>[16]</sup>。达格列净治疗 T2DM 在降低体重和调节血脂方面的效果均优于阿卡波糖<sup>[17]</sup>。本研究结果显示,治疗后观察组患者体重、BMI、TG、TC 水平低于对照组,HDL-C 及 LDL-C 高于对照组,表明达格列净具有降低体重、调节血脂的作用,这可能与 SGLT2 受体阻断后导致的快速渗透性利尿有关。达格列净治疗后 LDL-C 水平升高可能与机体能量代谢改变有关,由于达格列净治疗后尿糖排泄增多,使得机体对脂质的利用增多,脂质代谢加强。

糖尿病患者易并发肾损伤,进一步加重疾病。研究证实,SGLT2 抑制剂除具有良好的降糖效果外,还对肾脏有保护作用。达格列净可阻断肾脏近端小管的葡萄糖和钠的再吸收,增加钠向致密斑的输送,从而恢复受损的管球反馈,减轻肾小球超滤过,降低肾小球内压力,减少蛋白尿<sup>[18]</sup>。本研究结果显示,观察组患者血尿酸、UACR、CysC 水平低于对照组,表明达格列净治疗 T2DM 可降低尿蛋白和肾小管标记物,对肾脏具有保护作用。

相关研究已经证实,机体在高血糖状态下会通过多种途径产生过多自由基,进而通过多种分子机制导致胰岛素抵抗和胰岛  $\beta$  细胞损伤,从而促进 T2DM 及其并发症的发生发展<sup>[19]</sup>。高轩<sup>[20]</sup>研究发现,阿卡波糖可有效改善 T2DM 患者机体内氧化应激水平。Yaribeygi 等<sup>[21]</sup>研究报道,达格列净治疗 T2DM 可改善自由基生成或增强细胞抗氧化能力。本研究结果显示,治疗后观察组患者血清 ROS、MDA 水平低于对照组,血清 SOD、GSH-px、CAT 水平高于对照组,表明对单用二甲双胍药控制不佳的 T2DM 患者加用达格列净较阿卡波糖治疗能更有效抑制氧化应激反应。此外,本研究中两组患者均未出现症状性低血糖、夜间低血糖反应,未出现严重不良事件,提示对单用二甲双胍药控制不佳的 T2DM 患者加用达格列净治疗的安全性良好。

综上所述,达格列净对单用二甲双胍药控制不佳的 T2DM 患者的降糖疗效确切,且在控制血糖、体重、血脂、保护肾脏及抑制氧化应激反应上具有优势。

## 参 考 文 献

- [1] 廖涌. 中国糖尿病的流行病学现状及展望[J]. 重庆医科大学学报, 2015, 40(7): 1042-1045.
- [2] 刘向阳, 高彬, 黄新喜, 等. 利格列汀在单用二甲双胍控制不佳的 2 型糖尿病患者中的作用[J]. 中国慢性病预防与控制, 2017, 25(5): 369-371.
- [3] 段苗, 高明松. 吡咯列酮二甲双胍片改善 2 型糖尿病患者颈动脉斑块的临床研究[J]. 临床内科杂志, 2020, 37(4): 307-308.
- [4] 韩秀丹, 朱凌燕, 徐积兄. 二甲双胍对糖尿病视网膜病变的作用及机制[J]. 国际内分泌代谢杂志, 2019, 39(1): 53-56.
- [5] Vallon V, Thomson SC. Targeting renal glucose reabsorption to treat hyperglycaemia; the pleiotropic effects of SGLT2 inhibition[J]. Diabetologia, 2017, 60(2): 215-225.
- [6] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)[J]. 中国实用内科杂志, 2018, 38(4): 292-344.
- [7] Xu Y, Wang LM, He J, et al. Prevalence and control of diabetes in Chinese adults[J]. JAMA, 2013, 310(9): 948-959.
- [8] American Diabetes Association. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2018[J]. Diabetes Care, 2018, 41( Suppl 1): S86-S104.
- [9] 吴金婷, 陈娟, 冯光球. 二甲双胍联合西格列汀或瑞格列奈治疗肥胖 2 型糖尿病患者的效果比较[J]. 中国医药, 2019, 14(5): 719-722.
- [10] 李琼, 李一梅, 谢波, 等. 阿卡波糖与二甲双胍治疗糖尿病前期疗效的 Meta 分析[J]. 中国全科医学, 2015, 18(3): 304-310.
- [11] Del PS, Nauck M, Durán-García S, et al. Long-term glycaemic response and tolerability of dapagliflozin versus a sulphonylurea as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: 4-year data[J]. Diabetes Obes Metab, 2015, 17(6): 581-590.
- [12] Himsworth HP. Diabetes mellitus: Its differentiation into insulin-sensitive and insulin-insensitive types[J]. Int J Epidemiol, 2013, 42(6): 1594-1598.
- [13] 黄妙玲, 黄莹, 郑晓斌. 达格列净联合胰岛素泵强化治疗新发糖尿病的效果及对胰岛  $\beta$  细胞功能的影响[J]. 解放军预防医学杂志, 2019, 37(3): 30-32.
- [14] 顾思朋. 阿卡波糖与伏格列波糖治疗 2 型糖尿病的临床观察[J]. 中国现代药物应用, 2017, 11(1): 129-131.
- [15] Shimo N, Matsuoka TA, Miyatsuka T, et al. Short-term selective alleviation of glucotoxicity and lipotoxicity ameliorates the suppressed expression of key beta-cell factors under diabetic conditions [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2015, 467(4): 948-954.
- [16] 郭静, 张珏, 沈佳丽. 糖尿病合并脓毒症患者的主要不良心血管事件及全因死亡发生风险分析[J]. 临床内科杂志, 2019, 36(11): 736-738.
- [17] 荆亚莉, 朱大龙. 达格列净和阿卡波糖临床疗效间接比较的系统性综述和 Meta 分析[J]. 中华糖尿病杂志, 2018, 10(10): 645-653.
- [18] 张德园, 钟兴, 潘天荣. 达格列净对血糖控制不佳的 2 型糖尿病患者肾脏保护作用的研究[J]. 中国糖尿病杂志, 2019, 27(11): 806-809.
- [19] 杨昕, 刘志民. 氧化应激和炎症反应与初诊 2 型糖尿病合并周围神经病变的关系[J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26(4): 346-349.
- [20] 高轩. 地特胰岛素联合格列美脲及阿卡波糖对继发性磺脲类药物失效的 2 型糖尿病的疗效观察[J]. 中国临床医生杂志, 2019, 47(7): 18-20.
- [21] Yaribeygi H, Atkin SL, Butler AE, et al. Sodium-glucose cotransporter inhibitors and oxidative stress: An update[J]. J Cell Physiol, 2018, 234(4): 3231-3237.

(收稿日期: 2020-05-27)

(本文编辑: 张一冰)