



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2022.01.022

<http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2022.01.022>

· 临床诊疗指南(解读) ·

《英国糖尿病医师协会与英国糖尿病学会对非糖尿病专科医师使用钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂的联合声明与建议(2021 版)》解读

闫哲 童南伟

【摘要】 2021 年,英国糖尿病医师协会(ABCD)联合英国糖尿病学会(Diabetes UK)颁布了针对非糖尿病专科医师使用钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂(SGLT2i)的声明与建议。该声明的颁布是基于目前越来越多的心脏内科和肾脏内科专科医师为了提高心脏和肾脏获益,将 SGLT2i 作为糖尿病患者综合管理的一线用药。但这类药物在使用中也存在潜在不良反应,使用不当会造成严重不良反应。因此两家机构联合发布了立场声明,旨在将 SGLT 抑制剂治疗的优点及使用过程中应注意的重要风险进行全面总结,为非糖尿病专科临床医生合理使用该药提供参考建议。

【关键词】 糖尿病; 钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂; 心血管事件; 慢性肾脏病

【中图分类号】 R587.1

【文献标识码】 A

随着目前对于糖尿病患者的管理已从传统的以血糖达标为目的,逐渐过渡到以延长生命、减少高血糖相关性靶器官损伤(过去习称慢性并发症)和改善糖尿病患者生活质量的理念转换,心血管及肾脏疾病是否获益已成为最重要的评价降糖药物临床疗效的指标。2008 年美国食品药品监督管理局(FDA)针对新型降糖药物上市出台了相关文件,要求对所有新型降糖药物进行心血管事件安全性评价^[1]。2019 年,美国糖尿病学会(ADA)联合欧洲糖尿病研究学会(EASD)推出了一致声明,其中提到钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂(SGLT2i)已被证实具有独立于糖化血红蛋白(HbA1c)达标的心血管和肾脏双重获益,建议其作为 2 型糖尿病(T2DM)患者的二线治疗用药^[2]。尤其是在冠心病、心力衰竭(简称心衰)、肾功能衰竭(简称肾衰)、超重以及有低血糖风险的人群中,这些获益更为明显。此后越来越多的非糖尿病专科医师团队开始把这类药物用于 T2DM 患者的一线治疗。然而 SGLT2i 可能引起生殖器真菌感染、存在增加 T2DM 患者酮症的风险,所以在使用的过程中需谨慎。针对这一情况,英国糖尿病医师协会(ABCD)联合英国糖尿病学会(Diabetes UK)于 2021 年 1 月颁布了对非糖尿病专科医师使用 SGLT2i 的声明与建议^[3](以下简称“声明”)。

该声明总结了目前报道的关于 SGLT2i 的获益和潜在风险,并对如何降低风险以及应对风险提出了建议。此外由于该声明是针对非糖尿病专科医生,所以声明中对糖尿病的分型、诊断及治疗也进行了简单的总结。

一、糖尿病的分型及诊断

非糖尿病专科医生在制定降糖方案之前应首先对糖尿病的

诊断原则及分型有大致了解。确诊糖尿病后,明确了糖尿病分型,才能恰当地为不同类型的患者选择获益最大的降糖方案。同时也可有效避免因错误选择不恰当机制的降糖药物导致出现严重并发症,使病情恶化、加速不良结局甚至增加患者的死亡风险。

1. 糖尿病分型

1 型糖尿病(T1DM)是由于胰腺分泌胰岛素的 β 细胞损毁所引起^[4]。T1DM 患者很快就进展为需终身依赖胰岛素治疗。对于这一类型的糖尿病患者,即使短时间内停用胰岛素,也会引发糖尿病酮症酸中毒(DKA)。

T2DM 的发生是胰岛素抵抗和胰岛素分泌相对缺乏共同作用的结果。遗传易感性联合环境因素(如久坐的生活方式或肥胖)是导致疾病发生的诱因。在饮食和运动干预无法达标的情况下,需要启动药物治疗。二甲双胍是治疗 T2DM 的一线用药。近期的一些临床试验已证实 SGLT2i 和胰高血糖素样肽 1(GLP-1)类似物具有心血管事件获益,所以这两种药作为二线治疗药物被越来越广泛应用。随着病程进展,可能需要联合用药或使用胰岛素来改善高血糖。有些临床中看起来像 T2DM 的患者,实际上可能是 T1DM 进展较缓慢的假象[如合并胰岛素自身抗体阳性的成人隐匿性自身免疫性糖尿病(LADA)],或残余胰岛功能被破坏的 3c 型糖尿病。这些患者发生 DKA 的风险很高。还有一组群体被称为有酮症倾向的 T2DM,在黑人种族中较为常见^[5]。这类群体通常在很长的一段时间内不需要启动胰岛素治疗。此外,有些合并有严重疾病的 T2DM 患者也存在 DKA 风险,需要尽早启用胰岛素避免出现 DKA。

2. 糖尿病诊断

声明延用了 2020 年 ADA 的诊断标准,定义为:存在渗透性症状(多尿、多饮、疲倦、易饥)的患者,单次空腹血糖 ≥ 7 mmol/L 或 HbA1c ≥ 48 mmol/mol(6.5%)即可诊断糖尿病;对于无上述症状的患者,两次非同日血糖达到上述标准也可诊断^[4]。

超过 90% 的 T1DM 患者发病时存在自身抗体阳性,在疾病早期血和尿 C 肽即很低且逐渐下降,至第 5 年 C 肽大多数低至测不出。T2DM 患者的 C 肽水平也会随着病程延长逐渐下降,但总体速度要慢得多。需要注意的是,无论是胰岛自身抗体还是 C 肽水平均不作为糖尿病诊断的检查,在对糖尿病进行分型时可作为参考依据。

二、SGLT2i 的获益及风险

据统计,超过 50% 的 T2DM 患者死于心血管疾病,而同时患有糖尿病肾病也会加剧患者死亡^[6-7]。因此有效降低心血管和肾脏疾病发生率及死亡率的药物应被广泛应用。此外,许多降糖药物存在低血糖、体重增加等不良反应。因此,在临床中迫切需要没有这些不良反应的降糖药物。SGLT2i 正是基于这些优势在临床使用中备受瞩目。

1. SGLT2i 的药理机制和获益

SGLT2i 的降糖机制是阻止肾脏近曲小管重吸收葡萄糖和

钠,使多余的葡萄糖和钠通过尿液排出体外。而由于远曲小管可以重吸收钠,所以服用这类药物并不会引起低钠。通过这一机制,SGLT2i 可以同时发挥降低血糖、减重、渗透性利尿甚至降低血压的作用^[8]。自上市后,这类药物被广泛用于 T2DM 患者,并被证实有心血管及肾脏获益^[9]。已有多项临床研究证实 SGLT2i 可以在将 T2DM 患者 HbA1c 下降 10 mmol/mol(1%)的基础上,额外带来减少主要不良心血管事件(MACE)、肾衰和心衰风险的获益(表 1)。此外,这类药物还有较低的低血糖风险、体重下降最大可达 3 kg 及收缩压下降 3~5 mmHg 的作用。

2. SGLT2i 的适应证及潜在风险因素

选择合适的糖尿病患者使用 SGLT2i 降糖,在不发生 DKA 等潜在不良事件的基础上达到健康获益的目的,是临床医师努力的方向。声明中将目前常用的几种 SGLT2i 的适应证及推荐剂量进行了汇总(表 2)。

此外,声明还就哪些患者使用 SGLT2i 可以带来最大获益进行了推荐^[3]:(1)已确诊心血管疾病(CVD)或有CVD风险;

表 1 几项大规模 SGLT2i 临床研究的临床结局汇总

项目	涉及心血管结局的临床研究(确诊 T2DM)			肾脏结局的研究			心衰结局的研究	
研究名称	CANVAS	DECLARE TIMI-58	EMPA-REG OUTCOME	VERTIS-CV	CREDENCE	DAPA-CKD	DAPA-HF	EMPERPR- REDUCE
研究药品	卡格列净	达格列净	恩格列净	艾格列净	卡格列净	达格列净	达格列净	恩格列净
研究例数	10 142	17 160	7 020	8 246	4 401	4 304	4 744	3 730
研究人群 基线特征	65% 确诊 CVD, 35% 存在 CVD 风险	40% 确诊 CVD, 60% 存在 CVD 风险	100% 确诊 CVD	100% 确诊 CVD	T2DM 合并 糖尿病肾病	CKD 合并 或不合并 T2DM	HFrEF 心功能 II~IV级合并或 不合并 T2DM	HFrEF 心功能 II~IV级合并或 不合并 T2DM
MACE	↓ 14% ^{[10]a}	↔	↓ 14% ^{[13]a}	↔	↓ 20% ^{[10]a}	未报告	未报告	未报告
心血管死亡 和心衰住院	↓ 22% ^{[11]b}	↓ 17% ^{[12]a}	↓ 34% ^{[14]b}	↔	↓ 31% ^{[10]a}	↓ 29% ^{[16]a}	↓ 25% ^{[17]a}	↓ 25% ^{[18]a}
主要肾脏不良事件	↓ 47% ^{[10]b}	↓ 47% ^{[12]b}	↓ 39% ^{[13]b}	↔	↓ 30% ^{[10]a}	↓ 39% ^{[16]a}	↔	↓ 50% ^{[18]b}
心衰住院	↓ 33% ^{[10]b}	↓ 27% ^{[12]b}	↓ 35% ^{[13]b}	↓ 30% ^{[15]b}	↓ 39% ^{[10]a}	未报告	↓ 30% ^{[17]b}	↓ 31% ^{[18]b}
心血管死亡	↔	↔	↓ 38% ^{[13]b}	↔	↔	↔	↓ 28% ^{[17]b}	↔
全因死亡	↔	↔	↓ 32% ^{[13]b}	↔	↔	↓ 31% ^{[16]b}	↓ 17% ^{[17]b}	↔

注:CVD:心血管疾病;CKD:慢性肾脏病;HFrEF:射血分数降低的心衰;^a:主要终点指标风险显著降低;^b:探索性终点指标风险也显著降低;↔:无显著改善或中性结果

表 2 SGLT2i 获批的适应证及推荐剂量汇总

药品	适应证	肾功能在不同阶段下的推荐剂量			
		eGFR > 60 ml · min ⁻¹ · (1.73 m ²) ⁻¹	eGFR 45 ~ 59 ml · min ⁻¹ · (1.73 m ²) ⁻¹	eGFR 30 ~ 44 ml · min ⁻¹ · (1.73 m ²) ⁻¹	eGFR < 30 ml · min ⁻¹ · (1.73 m ²) ⁻¹
卡格列净	血糖控制欠佳的成人 T2DM	起始 100 mg, 可逐渐加量至 300 mg	起始及维持 剂量均为 100 mg	仅在尿白蛋白 > 30 mg/mmol 中使用,起始及维持 剂量为 100 mg	不推荐起始治疗,仅在 已使用的患者中维持 100 mg, 一旦透析或肾移植需停用
达格列净	血糖控制欠佳的成人 T2DM	起始 10 mg	不推荐起始治疗, 仅在已使用的患者中 维持 10 mg	不推荐使用	不推荐使用
达格列净	HFrEF 合并 或不合并 T2DM	起始 10 mg	起始 10 mg	起始 10 mg	经验有限
恩格列净	血糖控制 欠佳的成人 T2DM	起始 10 mg, 可逐渐加量至 15 mg	不推荐起始治疗, 仅在已使用的 患者中维持 10 mg	不推荐使用	不推荐使用
艾格列净	仅用于控制血糖	起始 5 mg, 可逐渐加量至 15 mg	不推荐起始治疗, 仅在已使用的患者中 维持 5 或 15 mg	不推荐使用	不推荐使用

注:对于高风险人群,决定起始 SGLT2i 治疗来降低心血管、肾脏或心衰不良事件时,应考虑除外 HbA1c 的其他因素;达格列净在估算的肾小球滤过率(eGFR) < 45 ml · min⁻¹ · (1.73 m²)⁻¹ 的 T2DM 患者中的降糖作用非常微弱,但仍适用于合并有射血分数降低的心衰患者

(2)慢性肾脏病合并白蛋白尿;(3)有心衰病史;(4)血糖控制未达标但需警惕低血糖风险;(5)血糖控制未达标但需控制体重。超过 18 岁的成年 T2DM 患者合并以上 1 种或多种情况时,均推荐将 SGLT2i 作为糖尿病综合管理的措施之一。

同样,为了带来最大临床获益,学会识别风险,避免在存在 DKA 高风险的人群中使用此类药物也同样重要^[19]。针对这一问题该声明也进行了罗列,见表 3。

三、使用 SGLT2i 治疗 T2DM 的注意事项

1. SGLT2i 用药的注意事项:患者篇

(1)起始用药前:①患者应对 SGLT2i 的获益及不良反应(表 4)均有充分了解;②除非家庭医生或专科医生告知你因为心脏、肾脏或其他问题需要限制液体摄入,否则均需每日饮用足量的水避免脱水。

(2)用药期间,当出现病情变化时,为阻止疾病恶化和 DKA 发生^[19],应注意以下几点:①当出现腹泻、呕吐、发烧或不明原因的疲倦时,应立即停止服用 SGLT2i,直至症状好转、恢复正常饮食时;②对于同时使用胰岛素降糖的患者,由于病情变化导致不能正常饮食,仅能摄入奶制品、果汁、浓汤或者定制的特殊餐饮时,应立即到专科医生处就诊调整胰岛素剂量;③避免脱水,全天均应饮用足量的水或不含糖的饮品;④当出现感染或其他疾病时应立即到医疗机构就诊;⑤DKA 是一种不常见但很严重的不良反应,由于血液中生成过多的酮体所致^[24];⑥体内胰岛素的绝对缺乏或相对缺乏均可导致酮体生成;⑦生病、感染、饥饿、低碳水饮食、过量运动、酒精、手术、毒品、不恰当的胰岛素减量均可增加 DKA 的风险;⑧需要注意的是,在使用 SGLT2i 时可能出现血糖正常但酮体升高的情况(血糖可以升高但未达到严重高血糖的程度时也会发生 DKA);⑨当出现恶心、呕吐、腹痛、昏迷或昏睡、乏力、呼吸困难时,应高度警惕 DKA 并迅速转运至医疗机构就诊;⑩尿酮水平可能存在误差,有条件者可以检测毛细血管酮体,或至当地医院完成血酮检

测;⑪当酮体 > 1.5 mmol/L 时,应进一步排查 DKA;⑫为避免酮体带来的不良手术结局,应在术前 48 小时停用 SGLT2i。即便已经停用了该药,当患者出现相应症状时也应排查是否为 DKA。对于接收急诊手术的患者也应定期检测酮体。SGLT2i 可在恢复正常饮食 24 小时后重新启用。

针对上述情况,英国心血管学会(BCS)在 2020 年也颁布了相应的指南^[25],可供糖尿病患者参考。

表 3 在使用 SGLT2i 治疗中存在风险的情况

在以下情况需谨慎使用 SGLT2i:
(1)坚持生酮饮食的人群;
(2)体重指数(BMI) < 25 kg/m ² , 亚洲人群 BMI < 23 kg/m ² ;
(3)存在高血糖导致急性并发症的患者(例如未规律服药导致脱水或高渗状态);
(4)HbA1c > 10%;
(5)诊断为虚弱或存在高风险的患者;
(6)存在认知障碍,导致无法完全理解 DKA 的发生风险及采取相应干预措施的患者;
(7)长期口服糖皮质激素;
(8)近期体重下降;
(9)病程超过 10 年的糖尿病患者
在以下情况应避免使用 SGLT2i:
(1)年龄 < 18 岁;
(2)有 DKA 病史;
(3)进食障碍;
(4)eGFR 低于药品说明书提供的参考值下限;
(5)酗酒及吸毒;
(6)患包括 COVID-19 在内的急性病、手术或其他计划内医疗操作的患者;
(7)任何确诊或疑似其他病因导致的糖尿病患者,包括:T1DM ^a 、LADA、基因相关的糖尿病、胰腺疾病、1 年内进展为依赖胰岛素治疗的糖尿病;
(8)妊娠、哺乳、育龄期有性生活但未避孕的女性;
(9)有急性血管不良事件且处于不稳定期的患者

注:^a:目前仅达格列净 5 mg 可在特定情况下用于 T1DM 患者,但需在专科医生监管下使用。此外,英国国家卫生医疗质量标准署(NICE)已批准 SGLT 1 + 2 双抑制剂——索格列净(Sotagliflozin)200 mg 在特定情况下也可用于 T1DM 患者,但该药尚未进入我国市场

表 4 SGLT2i 的不良反应汇总^[10,12-13,20-22]

不良反应	发生率	备注
生殖器真菌感染	常见/很常见	男性、女性均会发生,应提供卫生建议。大多数初发患者可局部外用抗真菌药物治疗,并且不会复发;如反复感染,则应考虑更换方案
排尿增多	常见	包括频次增加和尿量增加
尿路感染	常见	据近期几项大型临床研究,发生率不高
血容量不足相关(包括口渴、体位性低血压或昏厥、脱水)	常见/不常见(不同剂型有差异)	衰弱或老年患者需警惕;对于有跌倒风险或联用利尿剂的患者应监测立卧位血压
DKA	罕见;总体发生率 < 1/100 (RCTs 每年每千人 0 ~ 2 例);真实世界中可能更高	对患者及医务人员进行宣教:如何识别和处理 DKA
截肢	不常见 ^a : 总体发生率 < 1/100 (RCTs 每年每千人 0 ~ 3 例);真实世界中可能更低	鼓励日常预防性足部护理、定期足部检查建议患者记录并告知足部的伤口、变色或疼痛当出现严重的足部问题(例如感染、皮肤溃疡)应考虑停药
会阴部坏死性筋膜炎(Fournier 坏疽) ^{[23]b}	-	上市后英国药物警戒系统共收到 6 例黄卡报道(年使用人数超过 50 万),近期几项大型临床研究均未提示有发生率增加的风险

注:^a:仅有一项研究报道了截肢,随后几项研究(无论是同剂型还是其他种类的 SGLT2i)均未发现有显著风险,总体发生率很低;^b:建议患者一旦出现发热并伴有生殖器或会阴处疼痛、压痛、红肿等不适时立即就医

2. SGLT2i 用药的注意事项:医生篇

(1) 起始用药前:①应对患者充分宣教,并告知患者在服用 SGLT2i 后一旦出现不适时可联系哪些医生;②如果患者在启用 SGLT2i 之前已经在使用有低血糖风险的降糖药物(例如胰岛素、磺脲类药物),应减少药物剂量避免低血糖发生,特别是对那些 HbA1c 已经达标的患者更应注意药物减量;③一旦减少了胰岛素用量,DKA 的风险会增加,需警惕;④对于在服用利尿剂或其他降压药的高血压患者,应密切监测血压,一旦出现血压下降甚至体位性低血压时应注意调整用药。

(2) 用药期间,若出现 DKA 的迹象应注意以下几点:①患者一旦出现 DKA 相关症状,应立即检测毛细血管或静脉血酮体;②如酮体水平 >1.5 mmol/L,则应完善血碳酸氢根 (<18 mmol/L) 或 pH 值 (<7.38) 排查有无酸中毒。需注意的是,此时由于 SGLT2i 的排糖作用,血糖可能正常;③一旦确诊 DKA(酮体 >3 mmol/L,血碳酸氢根 <15 mmol/L, pH <7.3),应按指南推荐或当地诊断标准评估严重程度。对于血糖正常的 DKA 可使用比例糖水治疗,治疗期间严防低血糖。

(3) 何时需要停用 SGLT2i?

出现以下情况时,专科医生应指导患者暂停服用 SGLT2i,以防出现 DKA。恢复正常饮食至少 24 小时后才可恢复使用 SGLT2i:①包括 COVID-19 在内的急性病发生时;②择期手术或者需要禁食的操作前;③呕吐;④脱水;⑤病程中需要更换为其他降糖药物(如需要依赖胰岛素治疗,或严重肾功能不全时也应停用 SGLT2i)。需要特别强调的是,一旦出现 DKA 应立即停用 SGLT2i。即使在 DKA 被纠正后,也不建议对此类患者再次启用 SGLT2i 治疗。

四、总结

SGLT2i 作为新型降糖药物,除了可以用于 T2DM 患者控制血糖外,还可带来额外的心血管及肾脏获益。这一优势使 SGLT2i 备受全科医师、心脏内科医师及肾脏专科医师的青睐。然而此类药物在使用不当时可能存在诱发 DKA 或其他不良反应的风险。由于非糖尿病专科医师对药物的不良反应及潜在风险了解不够全面,导致上述情况时有发生,反而加速了患者的不良结局。因此,了解 SGLT2i 的优缺点,掌握药物使用时的注意事项对此类降糖药物的合理应用至关重要。不过本声明是专门针对非糖尿病专科医师的药物应用指导,一旦患者在使用该类药物期间出现不良反应,建议其尽快至糖尿病专科医师处或急诊科就诊,避免出现严重不良后果。

参 考 文 献

- [1] US DHHS, FDA, CDER. Guidance for Industry: Diabetes Mellitus-Evaluating Cardiovascular Risk in New Antidiabetic Therapies to Treat Type 2 Diabetes [EB/OL]. [2008-12] <https://www.fda.gov/media/71297/download>.
- [2] Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, et al. 2019 Update to: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) [J]. Diabetes Care, 2020, 43 (2): 487-493.
- [3] Dashora U, Gregory R, Winocour P, et al. Association of British Clinical Diabetologists (ABCD) and Diabetes UK joint position statement and recommendations for non-diabetes specialists on the use of sodium glucose co-transporter 2 inhibitors in people with type 2 diabetes

- (January 2021) [J]. Clin Med (Lond), 2021, 21 (3): 204-210.
- [4] American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes; Standards of Medical Care in Diabetes-2020 [J]. Diabetes Care, 2020, 43 (Suppl 1): S14-S31.
- [5] World Health Organization. Diabetes: Data and statistics [EB/OL]. www.euro.who.int/en/health-topics/noncommunicable-diseases/diabetes/data-and-statistics.
- [6] Afkarian M, Sachs M, Kestenbaum B, et al. Kidney disease and increased mortality risk [J]. J Am Soc Nephrol, 2013, 24 (2): 302-308.
- [7] Bar-Tana J. Type 2 diabetes-unmet need, unresolved pathogenesis, mTORC1-centric paradigm [J]. Rev Endocr Metab Disord, 2020, 21 (4): 613-629.
- [8] De Block C. SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists: a sound combination [J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2018, 6 (5): 349-352.
- [9] Loutradis C, Papadopoulou E, Angeloudi E, et al. The Beneficial Hemodynamic Actions of SGLT2 Inhibitors beyond the Management of Hyperglycemia [J]. Curr Med Chem, 2020, 27 (39): 6682-6702.
- [10] Electronic Medicines Compendium. Invokana 100 mg and 300 mg film-coated tablets. Summary of product characteristics. EMC [EB/OL]. www.medicines.org.uk/emc/product/8855.
- [11] 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.
- [12] Electronic Medicines Compendium. Forxiga 5 mg and 10 mg film coated tablets. Summary of Product Characteristics. EMC [EB/OL]. www.medicines.org.uk/emc/product/2865/smpc.
- [13] Electronic Medicines Compendium. Jardiance 10 mg and 25 mg film-coated tablets. Summary of Product Characteristics. EMC [EB/OL]. www.medicines.org.uk/emc/product/5441/smpc.
- [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.
- [15] 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.
- [16] Heerspink H, Stefansson B, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease [J]. N Engl J Med, 2020, 383 (15): 1436-1446.
- [17] McMurray JJ, 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.
- [18] Packer M, Anker S, Butler J, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure [J]. N Engl J Med, 2020, 383 (15): 1413-1424.
- [19] Dashora U, Gallagher A, Dhatariya K, et al. Association of British Clinical Diabetologists (ABCD) position statement on the risk of diabetic ketoacidosis associated with the use of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors [J]. British Journal of Diabetes, 2016, 16 (4): 206-209.
- [20] Electronic Medicines Compendium. Steglatro 5mg and 15mg filmcoated tablets. Summary of Product Characteristics [R/OL]. [2020-11-15]. www.medicines.org.uk/emc/product/9803.
- [21] Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. SGLT2 inhibitors; updated advice on the risk of diabetic ketoacidosis [R/OL]. (2016-04-18) [2020-11-15]. www.gov.uk/drug-safety-update/sglt2-inhibitors-updated-advice-on-the-risk-of-diabetic-ketoacidosis.
- [22] European Medicines Agency. SGLT2 inhibitors (previously canagliflozin) [R/OL]. (2017-02-24) [2020-11-15]. www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/sglt2-inhibitors-previously-canagliflozin.
- [23] Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. SGLT2 inhibitors: reports of Fournier's gangrene (necrotising fasciitis of the genitalia or perineum) [R/OL]. www.gov.uk/drugsafety-update/sglt2-inhibitors-reports-of-fournier-s-gangrene-necrotising-fasciitis-of-the-genitalia-or-perineum.
- [24] Savage MW, Dhatariya KK, Kilvert A, et al. Joint British Diabetes Societies guideline for the management of diabetic ketoacidosis [J]. Diabetic medicine, 2011, 28 (5): 508-515.
- [25] British Cardiovascular Society. Guide for non-diabetes specialist physicians and primary care teams for cardiovascular risk optimization in patients with Type 2 diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease (coronary artery disease, peripheral arterial disease, cerebrovascular disease) [EB/OL]. https://www.britishcardiovascularsociety.org/_data/assets/pdf_file/0021/21963/CaReMe_T2DM_CVD_2020.pdf.

(收稿日期:2021-11-02)

(本文编辑:张一冰)