综　述

DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.001056

一种新型的降糖药物——SGLT2 抑制剂研究进展

熊　昕，隆　敏，蔡雷琴，郑宏庭
（第三军医大学附属新桥医院内分泌科，重庆　400037）

【摘　要】钠-葡萄糖协同转运蛋白 2(sodium-glucose transporter 2，SGLT2)是介导肾小管内葡萄糖重吸收的关键蛋白分子，也是近年研究证实的降糖治疗新靶点。针对该靶点所开发研制的 SGLT2 特异性抑制剂成为目前最具前景的降糖药物。本文就 SGLT2 抑制剂降糖机制、临床应用、有效性及安全性等作一综述，并对该种药物提出新的思考。

【关键词】糖尿病；钠-葡萄糖转运蛋白 2；降糖药
【中图分类号】R587.1　　【文献标志码】A　　【收稿日期】2016-05-15

Research progress of a new anti-diabetic agent: SGLT2 inhibitors

Xiong Xin, Long Min, Cai Leiqin, Zheng Hongting
(Department of Endocrinology, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University)

【Abstract】Sodium-glucose transporter 2(SGLT2) play an essential role in glucose reabsorption of renal tubules, and the new treatment targeting this protein molecule has become one of the most potential therapeutic strategies for diabetes. Thus, SGLT2 inhibitors are proved to be the new promising anti-diabetes agents developed for the target. Here, this review summarized the mechanism, clinical application, efficacy and safety of SGLT2 inhibitors according to existing studies and a new perspective of the current status of SGLT2 inhibitors was also included.

【Key words】diabetes mellitus; sodium-glucose transporter 2; hypoglycemic agents

目前，中国糖尿病患者数量已将近 1 亿，其中 2 型糖尿病(diabetes mellitus type 2，T2DM)占 90%。即便临床现有众多降糖药物可供选择，但由于药物本身的局限如作用机制(依赖残存胰岛功能等)、不良反应(严重低血糖、体质量增加等)、药物耐受性及其他因素，导致国内血糖控制达标者不超过 1/3。因此，寻求能安全有效调控血糖的药物一直是抗糖尿病新药研发的热点。2013 年，一类新型降血糖药物——钠-葡萄糖协同转运蛋白 2(sodium-glucose transporter 2，SGLT2)抑制剂在国外被批准应用于 T2DM 患者的临床治疗。我国国产 SGLT2 抑制剂不久后也会上市。本文就该类药物新颖的作用机制、良好的降糖效果以及额外的心血管保护作用作一综述。

作者介绍：熊　昕，Email：iris_233@163.com，
研究方向：胰岛素抵抗发生机制与防治。
通信作者：郑宏庭，Email：fnf_7703@hotmail.com。
基金项目：国家自然科学基金青年科学基金资助项目(编号：81500647)。
优先出版：http://www.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20161118.1041.012.html
(2016-11-18)

1　葡萄糖重吸收及 SGLT2 的表达

正常肾脏每天滤过 160~180 g 葡萄糖，其中绝大部分在近端小管被重吸收，进而循环入血，所以正常人尿液中几乎不含糖。若糖负荷增加(如血糖浓度升高或肾小球滤过率降低)，近端小管重吸收的葡萄糖会随之增加，当超过一定限度(肾糖阈值)时，那些未能被重吸收的葡萄糖就会随尿液排出，形成糖尿。血糖浓度超过肾糖阈越多，尿液内的葡萄糖就越多。健康人能通过肾小管重吸收功能的调节，将血糖水平维持在正常范围内。

与脂肪和肌肉依靠葡萄糖转运体摄取葡萄糖不同，肾脏重吸收葡萄糖是由钠-葡萄糖协同转运蛋白(sodium-glucose transporter，SGLT)所调节。SGLT 以转运特征来分型：SGLT1 转运 1 分子葡萄糖的同时转运 2 分子 Na^+，SGLT2 对葡萄糖和钠则进行 1:1 转运。SGLT2 主要表达并作用于肾小球近端小管的第一段(S1)，调控滤过液中大约 90%的葡萄糖，SGLT1 则在 S2、S3 段调节剩下的 10%。SGLT2 由 SLC5A2 基因编码，该基因突变可导致罕见的遗传性家族性血糖正常的肾性糖尿[1]，目前已发现约 20 种不同类型的突变，包括错义、无义

和剪接错误等。SLC5A2 突变的纯合子及混合突变的杂合子个体则表现为更严重的糖尿[2]。

2 SGLT2 抑制剂的一般特性

SGLT2 抑制剂降糖主要通过调节肾糖阈，而不是依赖胰岛素。因此，当胰岛 β 细胞功能出现不可避免的损害时，SGLT2 抑制剂仍能发挥其强有力的降糖作用，而且这种抑制剂并不影响低血糖时体内内源性葡萄糖的生成[3]。鉴于 SGLT2 抑制剂增加尿糖排泄的能力依赖正常肾小球滤过率（glomerular filtration rate，GFR），因此它的降糖作用在 GFR 正常或仅伴有轻微肾脏损害的糖尿病患者身上可充分体现，达到最佳药效。而伴有慢性肾病或 GFR 减低的患者若使用这类抑制剂，治疗效果会低于预期。目前临床上开始使用的各种 SGLT2 抑制剂大多结构相似，差别在于对 SGLT 受体的选择性：empagliflozin 对 SGLT2 受体特异性最高，其后依次是 tofogliflozin、dapagliflozin、ipragliflozin、canagliflozin[4]。

3 SGLT2 抑制剂的作用机制

正常成人的肾糖阈值为 8.96~10.08 mmol/L，高出正常葡萄糖过滤负荷（约 5.5 mmol/L）一倍左右，这中间的差值让肾脏能在其他脏器处理葡萄糖的能力稀缺时起到补充作用。T2DM 患者肾糖阈明显高于正常人，肾脏持续重吸收葡萄糖[5]，相应地 SGLT2 也持续处于活跃状态[6]。SGLT2 抑制剂通过选择性地抑制 SGLT2，减少近端肾小管葡萄糖重吸收，增加尿糖排泄来降低血糖浓度。研究发现，T2DM 患者与健康受试者使用 SGLT2 抑制剂 1 周，肾糖阈分别从（10.9 ± 3.5）mmol/L 和（9.5 ± 3.2）mmol/L 降至（1.2 ± 2.6）mmol/L 和（2.0 ± 2.2）mmol/L，表明 SGLT2 抑制剂可明显下调肾糖阈，且其对T2DM 患者的作用更为显著[7]。

除了通过减少尿糖重吸收降低血糖外，SGLT2 抑制剂还具有保护胰岛 β 细胞的功能[8-10]。Kuriyama 等[8]将 SGLT2 抑制剂（canagliflozin）用于 ZDF 糖尿病大鼠，发现其在糖尿病前期疗效显著，能延缓胰岛 β 细胞衰竭进程，维持胰岛素水平，减轻葡萄糖毒性对胰岛 β 细胞的损害。Hansen 等将 SGLT2 抑制剂（empagliflozin）、格列本脲和利拉鲁肽分别应用于ZDF 大鼠，结果发现 empagliflozin 和利拉鲁肽都能有效改善血糖及糖化血红蛋白（hemoglobin A1c，HbA1c），延缓胰岛素分泌量的降低。有意思的是，该研究还发现利拉鲁肽的上述作用在用药后第 8 周较第 4 周药效出现大幅度衰减，而 empagliflozin 的药效从第 4 周到第 8 周一直保持稳定[9]，揭示 empagliflozin 对胰岛 β 细胞的持续保护作用。虽然该研究结果未能清楚辨析这些降糖药物之间的差异，但至少提示 SGLT2 抑制剂 empa-gliflozin 能够更加持久地维持血糖稳态，保护胰岛 β 细胞。新近动物实验尝试将 empagliflozin 用于 T1DM 小鼠，发现其可减少胰岛 β 细胞氧化应激，保护胰岛，提高胰岛素分泌量[11]。

SGLT2 抑制剂还能上调胰高血糖素。有研究发现 SGLT2 在分泌胰高血糖素的胰岛 α 细胞中也有表达，较之非糖尿病人群，T2DM 患者及长期血糖过高的人群胰岛 α 细胞中的 SLC5A2（编码 SGLT2）表达降低，胰高血糖素基因（GCG）表达较高。动物实验中 dapagliflozin 可促进健康小鼠胰高血糖素分泌和肝脏糖异生，但对空腹血糖的下调并不明显；临床方面 dapagliflozin 在降低 T2DM 患者血糖的同时提高其胰高血糖素浓度[12]。因此，SGLT2 抑制剂对胰高血糖素的调控是否与其降糖作用有关，抑或参与其对胰岛细胞的保护有待进一步研究。

SGLT2 抑制剂在心血管疾病方面亦能发挥一定作用。一项荟萃分析中，21 组安慰剂对照试验显示收缩压下降 3.77 mmHg，16 组安慰剂对照试验显示舒张压下降 1.75 mmHg[13]。虽然 SGLT2 抑制剂降血压的机制还未完全解释清楚，但有研究分析指出 SGLT2 抑制剂极有可能是通过减少葡萄糖在肾小管近端的重吸收，导致渗透性利尿及轻度的血管内容量损耗使血压降低[14]。即便 SGLT2 抑制剂改善心血管疾病的具体机制还需要更多的临床及基础实验证据，该类药物在这方面所表现出的可能性已让人十分惊喜。

另外，SGLT2 抑制剂通过排出更多的尿糖使热量消耗增加，因此该药物具有减轻体质量的作用。动物实验发现了这点[15]，临床试验也已证实了这一发现：T2DM 患者口服canagliflozin[16]、empagliflozin[17]，体质量均下降，且有统计学意义。

4 SGLT2 抑制剂的临床应用

SGLT2 抑制剂单药治疗 T2DM 的效果已经得到证实，几篇荟萃分析表明 SGLT2 抑制剂可显著改善血糖控制情况[13,18-19]。在纳入研究对象最多的一项分析中，45 组对比 SGLT2 抑制剂与安慰剂（n=11 232），13 组对比 SGLT2 抑制剂与其他有效降糖药（n=5 175），结果表明，与安慰剂相比，SGLT2 抑制剂单药使用可使 HbA1c 降低 0.66%，而其他有效降糖药为 0.06%。Leiter 等选取 T2DM 患者（经二甲双胍控制血糖状况不佳，n=1 450）用以评估 canagliflozin 的长期效果及安全性，104 周的试验结果提示该药可明显改善血糖控制状况，且不良反应少[20]。然而，目前并没有明确证据提示哪一种 SGLT2抑制剂对 T2DM 患者的降糖效果最好[21]。常见的SGLT2 抑制剂单药使用情况见表 1。

SGLT2 抑制剂在联合其他药物应用于抗糖尿病治疗方面也有其优势：临床研究发现，empagliflozin 与 DPP-4 抑制剂 linagliptin 两者联用时的降糖效果（HbA1c）较各自单药使用时显著提高[25]。近期动物实验也证实两者联合用药能在胰岛

表 1 常见 SGLT2 抑制剂单药治疗临床效果对比

Tab.1 Efficacy of SGLT2 inhibitors monotherapy

SGLT2抑制剂	HbA1c（%）	FPG（mg/dl）	体质量（kg）	血压（mmHg）
canagliflozin[22]	-0.77~-1.03	-27.03~-34.23	-2.50~-3.40	-3.3~-5.0
dapagliflozin[23]	-0.77~-0.89	-24.10~-29.60	-2.80~-3.60	-2.3~-5.2
empagliflozin[24]	-0.66~-0.78	-19.50~-24.50	-2.26~-2.48	-2.9~-3.7

注：表中 3 种 SGLT2 抑制剂的数据均取自随机双盲安慰剂对照的 3 期临床试验，“-”表示与安慰组相比，各组数据均降低，且有统计学意义

素抵抗的状态下提高胰岛素敏感性，改善血糖控制情况[26]。canagliflozin 与二甲双胍联用已被证实比两类药物单药使用时更安全有效[27]。而与其他抗糖尿病药物二联使用时 T2DM 患者也能耐受，并且血糖控制良好[28]。包含 SGLT2 抑制剂的复方固定制剂也开始进入临床。在此基础上包含 SGLT2 抑制剂的三联降糖方案也显示出其良好的临床应用价值。理论上，兼有减轻体质量和少发低血糖风险的净效应，二甲双胍、DPP-4 抑制剂联合 SGLT2 抑制剂的三联用药具有潜在优势[29-30]，对 HbA1c 的控制效果尤其瞩目[31]。这是三联降糖用药的一次突破性进展[32]，鉴于此前的三联用药中，至少会发生一种药物的不良反应，如体质量增加或低血糖风险升高等[33]。其他三联用药如二甲双胍+吡格列酮+SGLT2 抑制剂或是二甲双胍+磺脲类药物+SGLT2 抑制剂也都处于后期临床试验阶段[34]。

另有研究发现 SGLT2 抑制剂同样可用于 T1DM 患者，疗效甚佳。Sands 等[35]为了解对 SGLT1 和 SGLT2 都有抑制作用的 sotagliflozin 的效应和耐受性，选取 T1DM 患者（n=33）进行联合胰岛素的 RCT 试验，结果提示患者血糖控制情况良好且稳定，胰岛素用量降低，患者体质量有所减轻。Pieber 等则将不同剂量的 empagliflozin 联合胰岛素运用于 T1DM 患者（n=75），并加以安慰剂对照，经 4 周治疗后患者 HbA1c 改善，胰岛素用量减少，体质量减轻，且未增加低血糖发生率[36]。这些研究为将来 SGLT2 抑制剂应用于临床 T1DM 治疗提供了基础。另一方面，该药在 T2DM 心血管高危患者身上的表现也让人惊奇。2015 年 EASD 年会上首次报道了 EMPA-REG OUTCOME 心血管结局研究结果：SGLT2 抑制剂 empagliflozin 可降低高危 T2DM 患者的心血管病风险，包括非致死性心肌梗死、心血管死亡和非致死性卒中的发生风险。其最新试验结果指出，与使用安慰剂相比，empagliflozin 组的 T2DM 高危患者心衰住院率及心血管疾病致死率降低了 34%[37]；更有甚者，糖尿病微血管并发症如终末期肾病、糖尿病足截肢、糖尿病视网膜病变等在使用 dapagliflozin 后发生率也相对减少[38]。如此有效的结果也令人深思 SGLT2 抑制剂的临床价值。

5 安全性

SGLT2 抑制剂最值得关注的不良反应是酮症酸中毒和心血管疾病方面的影响。2015 年 5 月 FDA 发布 SGLT2 抑制剂关于酮症酸中毒风险的警告，并已在近期更新该药物标签，强调使用 SGLT2 抑制剂有诱发酮症酸中毒的可能。2013 年 3 月至 2015 年 5 月，在使用 SGLT2 抑制剂的 T1DM、T2DM患者中，FDA 共收到 73 例酮症酸中毒报告[39-40]。FDA 呼吁患者如若出现恶心、呕吐、疲乏和呼吸困难等症状，应停用 SGLT2 抑制剂并立即就医。FDA 还要求 SGLT2 抑制剂生产商进行必需的上市后研究，包括长期随访及该类药物不良反应的上市后报道。另一方面，虽然 SGLT2 抑制剂由于其渗透性利尿和减少血容量的作用能用于治疗 T2DM 心血管高危患者，但 GFR<60 mL/(min·1.73 m^2) 的患者在同时使用利尿剂或其他具有类似作用的药物时可能会导致症状性低血压，尤其是老年人以及本来血压较低的患者。

其他副作用方面，由于持续尿糖引起的尿路或生殖器感染最为常见，多数是念珠菌感染。这类副作用多发于女性[41]，仅带来短暂、轻微的不适，大多无明显症状，正规抗感染治疗后即可控制[42]。持续的糖尿也可能引发多尿症、脱水等。另外，SGLT2 抑制剂单药使用时并无低血糖风险升高的迹象。临床试验结果表明，低血糖大多发生于联合其他降糖药物治疗时，尤其是在与胰岛素或磺脲类药物联用时，降血糖的效果虽然理想，但随之而来的低血糖危象也不容忽视，需要适当减少胰岛素等药物的给药剂量。此外，SGLT2 抑制剂可能影响肾小管对钙、磷酸盐的吸收和排泄，以至于对骨代谢产生一定的影响。已有研究发现，接受 dapagliflozin 治疗的伴有轻微肾损害的 T2DM 患者较安慰剂组更易发生骨折[43]。另有临床试验提示，使用 SGLT2 抑制剂（dapagliflozin、canagliflozin）会提高膀胱癌及乳腺癌新发风险可能，虽然概率很小[13]，用药后血清低密度脂蛋白水平升高[44]。2016 年 5 月 FDA 提出警示：目前进行中的临床试验的中期安全性结果提示，经 canagliflozin 治疗后与对照组使用安慰剂相比，患者足趾截肢风险增加，但因试验还在进行中所以还不能确定下肢和足部的截肢风险是否同样增加[45]。因此，临床医生应严格按照说明书推荐使用该药，并告知患者注意是否出现异常症状或体征，若有则及时就医。

6 结论与展望

综上所述，作为新药，SGLT2 抑制剂治疗 T2DM 降糖效果显著，且不发生低血糖，无论单一或是联合其他药物都能

发挥其有效的降糖作用。而其是否同样可作为 T1DM 常规用药目前还未得到充分的证据。医生需要从多个角度出发，结合胰岛细胞功能、血糖调整目标、肾功能、耐受性以及成本问题等，考虑患者是否适合该类药物。而 SGLT2 抑制剂在心血管疾病方面所表现出的优势令人瞩目，尤其是对于合并高血压的 T2DM 心血管高危患者来说是福音。

参 考 文 献

[1] Santer R, Kinner M, Lassen CL, et al. Molecular analysis of the SGLT2 gene in patients with renal glucosuria[J]. Journal of the American Society of Nephrology, 2003, 14(11): 2873-2882.

[2] Calado J, Loeffler J, Sakallioglu O, et al. Familial renal glucosuria: SLC5A2 mutation analysis and evidence of salt-wasting[J]. Kidney International, 2006, 69(5): 852-855.

[3] Mccrimmon RJ, Evans ML, Jacob RJ, et al. AICAR and phlorizin reverse the hypoglycemia-specific defect in glucagon secretion in the diabetic BB rat[J]. American Journal of Physiology: Endocrinology and Metabolism, 2002, 283(5): E1076-E1083.

[4] Grempler R, Thomas L, Eckhardt M, et al. Empagliflozin, a novel selective sodium glucose cotransporter-2(SGLT-2) inhibitor: characterisation and comparison with other SGLT-2 inhibitors[J]. Diabetes Obes Metab, 2012, 14(1): 83-90.

[5] Rave K, Nosek L, Posner J, et al. Renal glucose excretion as a function of blood glucose concentration in subjects with type 2 diabetes-results of a hyperglycaemic glucose clamp study[J]. Nephrol Dial Transplant, 2006, 21(8): 2166-2171.

[6] Freitas HSD, Okamoto MM. Na^+-glucose transporter-2 messenger ribonucleic acid expression in kidney of diabetic rats correlates with glycemic levels: involvement of hepatocyte nuclear factor-1alpha expression and activity[J]. Endocrinology, 2008, 149(2): 717-724.

[7] Defronzo RA, Hompesch M, Kasichayanula S, et al. Characterization of renal glucose reabsorption in response to dapagliflozin in healthy subjects and subjects with type 2 diabetes[J]. Diabetes Care, 2013, 36(10): 3169-3176.

[8] Kuriyama C, Xu JZ, Lee SP, et al. Analysis of the effect of canagliflozin on renal glucose reabsorption and progression of hyperglycemia in zucker diabetic fatty rats[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2014, 351(2): 423-431.

[9] Hansen HH, Jelsing J, Hansen CF, et al. The sodium glucose cotransporter type 2 inhibitor empagliflozin preserves β-cell mass and restores glucose homeostasis in the male zucker diabetic fatty rat[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2014, 350(3): 657-664.

[10] Takahara M, Shiraiwa T, Matsuoka TA, et al. Ameliorated pancreatic β cell dysfunction in type 2 diabetic patients treated with a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor ipragliflozin[J]. Endocrine journal, 2015, 62(1): 77-86.

[11] Cheng ST, Chen L, Li SY, et al. The effects of empagliflozin, an SGLT2 inhibitor, on pancreatic β-cell mass and glucose homeostasis in type 1 diabetes[J]. PLoS One, 2016, 11(1): 1-12.

[12] Bonner C, Kerrconte J, Gmyr V, et al. Inhibition of the glucose transporter SGLT2 with dapagliflozin in pancreatic alpha cells triggers glucagon secretion[J]. Nature Medicine, 2015, 21(5): 512-517.

[13] Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, et al. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis[J]. Annals of Internal Medicine, 2013, 159(4): 262-274.

[14] Kohan DE, Fioretto P, Tang W, et al. Long-term study of patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment shows that dapagliflozin reduces weight and blood pressure but does not improve glycemic control[J]. Kidney International, 2014, 85(4): 962-971.

[15] Liang Y, Demarest K, Martin T. JNJ-28431754/TA-7284, an inhibitor of sodium glucose cotransporter 2, ameliorates diabetic syndrome in the ZDF rat[J]. Canadian Journal of Diabetes, 2009, 33(3): 234-235.

[16] Devineni D, Morrow L, Hompesch M, et al. Canagliflozin improves glycaemic control over 28 days in subjects with type 2 diabetes not optimally controlled on insulin[J]. Diabetes, Obesity and Metabolism, 2012, 14(6): 539-545.

[17] Ferrannini G, Hach T, Crowe S, et al. Energy balance after sodium-glucose cotransporter 2 inhibition[J]. Diabetes Care, 2015, 38(9): 1730-1735.

[18] Clar C, Gill JA, Court R, et al. Systematic review of SGLT2 receptor inhibitors in dual or triple therapy in type 2 diabetes[J]. BMJ Open, 2012, 2(5): 1-7.

[19] Berhan A, Barker A. Sodium glucose co-transport 2 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized double-blind controlled trials[J]. BMC Endocrine Disorders, 2013, 13(14): 58.

[20] Leiter LA, Yoon KH, Arias P, et al. Canagliflozin provides durable glycemic improvements and body weight reduction over 104 weeks versus glimepiride in patients with type 2 diabetes on metformin: a randomized, double-blind, phase 3 study[J]. Diabetes Care, 2015, 38(3): 355-364.

[21] Brunton SA. The potential role of sodium glucose co-transporter 2 inhibitors in the early treatment of type 2 diabetes mellitus[J]. Int J Clin Pract, 2015, 69(10): 1071-1087.

[22] Stenlof K, Cefalu WT, Kim KA, et al. Efficacy and safety of canagliflozin monotherapy in subjects with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise[J]. Diabetes Obes Metab, 2013, 15(4): 372-382.

[23] Ferrannini E, Ramos SJ, Salsali A, et al. Dapagliflozin monotherapy in type 2 diabetic patients with inadequate glycemic control by diet and exercise: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. Diabetes Care, 2010, 33(10): 2217-2224.

[24] Roden M, Weng J, Eilbracht J, et al. Empagliflozin monotherapy

with sitagliptin as an active comparator in patients with type 2 diabetes: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. The Lancet Diabetes and Endocrinology, 2013, 1(3): 208-219.

[25] Lewin A, Defronzo RA, Patel S, et al. Initial combination of empagliflozin and linagliptin in subjects with type 2 diabetes[J]. Diabetes Care, 2015, 38(3): 394-402.

[26] Kern M, Klöting N, Mark M, et al. The SGLT2 inhibitor empagliflozin improves insulin sensitivity in db/db mice both as monotherapy and in combination with linagliptin[J]. Metabolism, 2016, 65(2): 114-123.

[27] Rosenstock J, Chuck L, Gonzalez-Ortiz M, et al. Initial combination therapy with canagliflozin plus metformin versus each component as monotherapy for drug-naïve type 2 diabetes[J]. Diabetes Care, 2016, 39(3): 353-362.

[28] Araki E, Tanizawa Y, Tanaka Y, et al. Long-term treatment with empagliflozin as add-on to oral antidiabetes therapy in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Diabetes, Obesity and Metabolism, 2015, 17(7): 665-674.

[29] Barnett AH, Charbonnel B, Moses RG, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in triple oral therapy regimens in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Current Medical Research and Opinion, 2015, 31(10): 1919-1931.

[30] Rosenstock J, Hansen L, Zee P, et al. Dual add-on therapy in type 2 diabetes poorly controlled with metformin monotherapy: a randomized double-blind trial of saxagliptin plus dapagliflozin addition versus single addition of saxagliptin or dapagliflozin to metformin[J]. Diabetes Care, 2015, 38(3): 376-383.

[31] Defronzo RA, Lewin A, Patel S, et al. Combination of empagliflozin and linagliptin as second-line therapy in subjects with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin[J]. Diabetes Care, 2015, 38(3): 384-393.

[32] Scheen AJ, Paquot N. 2015 updated position statement of the management of hyperglycaemia in type 2 diabetes[J]. Rev Med Suisse, 2015, 11(483): 1518, 1520-1525.

[33] Sharma MD. Potential for combination of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes[J]. Diabetes Obes Metab, 2015, 17(7): 616-621.

[34] Seufert J. SGLT2 inhibitors-an insulin-independent therapeutic approach for treatment of type 2 diabetes: focus on canagliflozin[J]. Diabetes Metab Syndr Obes, 2015, 8: 543-554.

[35] Sands AT, Zambrowicz BP, Rosenstock J, et al. Sotagliflozin, a dual SGLT1 and SGLT2 inhibitor, as adjunct therapy to insulin in type 1 diabetes[J]. Diabetes Care, 2015, 38(7): 1181-1188.

[36] 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.

[37] Fitchett D, Zinman B, Wanner C, et al. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME trial[J]. Eur Heart J, 2016, 37(19): 1526-1534.

[38] Dziuba J, Alperin P, Racketa J, et al. Modeling effects of SGLT-2 inhibitor dapagliflozin treatment versus standard diabetes therapy on cardiovascular and microvascular outcomes[J]. Diabetes Obes Metab, 2014, 16(7): 628-635.

[39] Bloomgarden ZT. SGLT2 inhibitors and DKA[J]. J Diabetes, 2015, 8(2): 175-176.

[40] Redford C, Doherty L, Smith J. SGLT2 inhibitors and the risk of diabetic ketoacidosis[J]. Practical Diabetes, 2015, 32(7): 263-264.

[41] Kushner P. Benefits/risks of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor canagliflozin in women for the treatment of Type 2 diabetes[J]. Womens Health (Lond Engl), 2016.

[42] Johnsson KM, Ptaszynska A, Schmitz B, et al. Urinary tract infections in patients with diabetes treated with dapagliflozin[J]. Journal of Diabetes and Its Complications, 2013, 27(5): 473-478.

[43] Kohan DE, Fioretto P, Tang W, et al. Long-term study of patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment shows that dapagliflozin reduces weight and blood pressure but does not improve glycemic control[J]. Kidney International, 2014, 85(4): 962-971.

[44] Wu JH, Foote C, Blomster J, et al. Effects of sodium-glucose cotransporter -2 inhibitors on cardiovascular events, death, and major safety outcomes in adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis[J]. The Lancet Diabetes & Endocrinology, 2016, 4(5): 411-419.

[45] Interim clinical trial results find increased risk of leg and foot amputations, mostly affecting the toes, with the diabetes medicine canagliflozin (Invokana, Invokamet); FDA to investigate[EB/OL]. (2016-05-19) [2016-6-10] http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm500965.htm

（责任编辑：唐秋姗）