达格列净联合肾素-血管紧张素系统抑制剂治疗糖尿病肾病的有效性和安全性的 Meta 分析Δ

施路遥[1]*,李昌彦[1],葛　杰[1],杨玥娜[2],庾艳春[1],樊文星[1#],刘红明[3](1. 昆明医科大学第一附属医院肾脏内科,昆明　650032; 2. 昆明医科大学党政办公室,昆明　650500; 3. 昆明医科大学第一附属医院老年心内二科,昆明　650032)

中图分类号　R977.1+1　　文献标志码　A　　文章编号　1672-2124(2023)12-1484-06
DOI　10.14009/j.issn.1672-2124.2023.12.015

摘　要　目的:基于 Meta 分析方法,系统评价达格列净联合肾素-血管紧张素系统抑制剂(RASI)治疗糖尿病肾病(DN)的有效性和安全性。方法:检索中国知网、万方数据库、维普数据库、中国生物医学文献数据库、Embase、PubMed 和 the Cochrane library 等数据库自建库起至 2022 年 7 月 2 日的有关达格列净联合 RASI 治疗 DN 的临床随机对照研究。按照 Cochrane 系统评价手册所提供的方法进行文献筛选、数据信息获取和效果评价;通过 RevMan 5.4 软件对所纳入的文献进行 Meta 分析。结果:共纳入 25 篇文献,包含 3 008 例 DN 患者,其中研究组(达格列净联合 RASI)1 460 例,对照组(单用 RASI)1 548 例。Meta 分析结果显示,研究组方案在改善 DN 患者的 24 h 尿蛋白定量、其他肾功能指标、炎症因子水平等方面的效果均优于对照组方案,差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组患者不良反应发生率的差异无统计学意义($P=0.10$)。结论:达格列净联合 RASI 治疗可明显改善 DN 患者的肾功能,降低 24 h 尿蛋白定量和炎症因子等指标水平,且安全性良好。

关键词　糖尿病肾病; 达格列净; 肾素-血管紧张素系统抑制剂; 有效性; 安全性; Meta 分析

Meta-Analysis on Efficacy and Safety of Dapagliflozin Combined with Renin-Angiotensin System Inhibitor in the Treatment of Diabetic Nephropathy Δ

SHI Luyao[1], LI Changyan[1], GE Jie[1], YANG Yuena[2], YU Yanchun[1], FAN Wenxing[1], LIU Hongming[3] (1. Dept. of Nephrology, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650032, China; 2. Party Committee, Kunming Medical University, Kunming 650500, China; 3. Dept. of Geriatric Cardiology, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650032, China)

ABSTRACT　OBJECTIVE: To systematically evaluate the efficacy and safety of dapagliflozin combined with renin-angiotensin system inhibitor (RASI) in the treatment of diabetic nephropathy (DN) based on Meta-analysis method. METHODS: Clinical randomized controlled trials related to dapagliflozin combined with RASI in the treatment of DN from establishment of the database to Jul. 2nd, 2022 were retrieved from CNKI, Wanfang Data, VIP, CBM, Embase, PubMed and the Cochrane Library. Literature screening, data extracting and effect evauation were conducted according to the methods provided in Cochrane system evaluation manual; and Meta-analysis on the enrolled studies was performed by using RevMan 5.4 software. RESULTS: A total of 25 studies were enrolled, including 3 008 DN patients, 1 460 cases were in the research group (given dapagliflozin combined with RASI) and 1 548 cases were in the control group (treated with RASI alone). Results of Meta-analysis indicated that the improvement of 24 h urine protein quantitation, other renal function indicators and inflammatory factor levels in the research group were better than those in the control group, with statistically significant differences ($P<0.05$). The difference in the incidences of adverse drug reactions between two groups was not statistically significant ($P=0.10$). CONCLUSIONS: The combined treatment of dapagliflozin and RASI can significantly improve the renal function of DN patients, reduce the 24 h urine

Δ 基金项目:云南省科技厅-昆明医科大学应用基础研究联合专项资金项目杰出青年培育项目(No. 202201AY070001-044);云南省中青年学术和技术带头人后备人才项目(No. 202205AC160062);昆明医科大学第一附属医院“535”高层次人才(学科带头人)培养项目(No. 2022535D06)

* 硕士研究生。研究方向:糖尿病肾病的基础与临床。E-mail:15974981061@163.com
# 通信作者:主任医师,博士,教授,博士生导师。研究方向:糖尿病肾病的基础与临床。E-mail:fanwx2020@163.com

protein quantitation and inflammatory factors, with good safety.
KEYWORDS Diabetic nephropathy; Dapagliflozin; Renin-angiotensin system inhibitor; Efficiency; Security; Meta-analysis

钠-葡萄糖协同转运蛋白 2(SGLT2)通过抑制近端肾小管上皮细胞对钠离子和葡萄糖的重吸收、促进尿糖排泄而发挥降糖作用,被认为是一种新型、安全和有效的糖尿病治疗药物[1]。达格列净作为最早应用于国内市场的 SGLT2 类药物,一系列临床研究已证实其能改善 2 型糖尿病患者肾脏预后,除减少尿蛋白外,还能通过减轻肾脏炎症反应、延缓肾小管纤维化、改善氧化应激等方式减缓糖尿病肾病(diabetic nephropathy,DN)的进展[2]。对于 DN 患者肾功能和蛋白尿的管理,相关指南推荐使用以血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)/血管紧张素Ⅱ受体阻断剂(ARB)为代表的肾素-血管紧张素系统抑制剂(RASI),达格列净联合 RASI 用于 DN 患者具有协同增效的作用。尽管已有临床研究结果表明,达格列净联合 RASI 对肾脏具有保护作用,但研究过于分散,对 DN 患者肾功能改善、蛋白尿控制以及安全性评价等方面的系统化证据不足。因此,本研究拟采用系统评价方法,对国内外发表的临床随机对照研究结果进行 Meta 分析,以综合评价达格列净用于 DN 患者的有效性和安全性

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

(1)研究类型:达格列净联合 RASI 治疗 DN 的随机对照试验(RCT),语言类别为中英文。(2)研究对象:严格遵循 DN 的诊断标准,筛选以达格列净作为治疗药物的 DN 患者为研究对象。(3)干预措施:研究组为常规治疗(控制血糖、血压、脂肪代谢紊乱等)+达格列净+ACEI/ARB;对照组为常规治疗+ACEI/ARB。具体剂量及疗程均不限。(4)结局指标:主要结局指标为 24 h 尿蛋白定量、其他肾功能指标[包括 24 h 尿蛋白排泄率(UAER)、肌酐(SCr)、肾小球滤过率、尿酸(UA)、尿白蛋白肌酐比、尿微量白蛋白(UmAlb)、中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)、胱抑素 C(Cys-C)];次要结局指标为炎症因子[包括白细胞介素 6(IL-6)、白细胞介素 8(IL-8)、同型半胱氨酸(Hcy)、C 反应蛋白(CRP)]、不良反应。(5)排除标准:非 RCT;统计数据错误、资料不完整、结果可靠性低的文献;诊断结果与本研究纳入条件不符的临床资料;未完成基线对比的医学资料;非中文及英文的文献。

1.2 检索策略

搜索 PubMed、the Cochrane library、中国知网、维普数据库和万方数据库等,疾病检索词为“糖尿病肾脏疾病”和“糖尿病肾病”,药物检索词为“达格列净”“沙坦”“普利”“ACEI”和“ARB”。严格按照各数据库主题词或副主题词、全字段检索等检索方式进行,保证查准和查全,时限为各数据库建库至 2022 年 7 月 2 日。

1.3 资料提取与质量评价

根据纳入与排除标准对文献进行筛选,如出现争议文献,进行再次复核后决定纳入或排除。根据 Cochrane 评价手册 5.1.0,对纳入文献的随机方式、如何用盲法、数据是否完备、是否具有选择性及其他可能出现的偏倚进行评价,使用“低风险”“高风险”或“未知风险”等方式加以说明。

1.4 统计学方法

通过 RevMan 5.4 软件进行 Meta 分析。分析时,需要对于测量资料中的患者资料进行标准化均数差(*SMD*)或均数差(*MD*)统计,通过相对危险度(*RR*)进行危险度评价。为了证明数据结果的一致性,所有计数数据均通过随机效应模型进行 Meta 分析,若合并效应值采用了 Z 检验,且 $P<0.05$,则表明差异有统计学意义。对纳入相关研究数量≥10 项的指标,采用漏斗图衡量发表偏倚。

2 结果

2.1 文献筛选结果

检出文献总量为 340 篇,通过筛重,阅读标题、摘要和正文,按照上述文献纳入与排除标准遴选后,最终纳入文献 24 篇,见图 1。共涉及 3 008 例患者,其中研究组 1 460 例,对照组 1 548 例。所有纳入研究的基线数据均可比($P>0.05$)。纳入文献的基本特征见表 1。

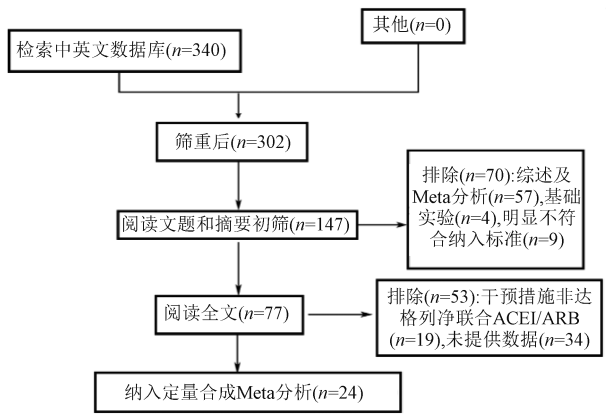


图 1 文献筛选流程

Fig 1 Literature screening process

2.2 纳入研究的质量评价

24 项研究均提及随机分组,其中 1 项使用了平衡序贯法,1 项使用了随机单双数法,1 项则采用了随机摸球法;2 项研究提及盲法。纳入研究的质量评价见图 2。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 主要结局指标:(1)24 h 尿蛋白定量。10 篇文献[3-5,8,10-12,15,17,19]报告了 24 h 尿蛋白定量,Meta 分析结果显示,研究组患者的 24 h 尿蛋白定量低于对照组,差异有统计学意义($MD=-0.27$, 95% $CI=-0.32\sim-0.21$, $Z=9.36$, $P<0.000\,01$),见图 3。

(2)其他肾功能指标。3 篇文献[13,21-22]报告了 UmAlb 水平,Meta 分析结果显示,研究组患者的 UmAlb 水平低于对照

表 1　纳入文献的基本特征

Tab 1　Basic characteristics of included literature

文献	病例数		年龄/($\bar{x}\pm s$,岁)		干预措施		时间	随机	结局指标
	研究组	对照组	研究组	对照组	研究组	对照组			
吴春(2021 年)[3]	36	36	61.50 ±2.40	61.50 ±2.40	达格列净 5 mg+厄贝沙坦 0.3 g	厄贝沙坦 0.15~0.3 g	2 个月	是	①②③
尤丽等(2021 年)[4]	43	43	62.74 ±8.15	63.5 ±7.26	达格列净 5~10 mg+缬沙坦 80 mg	缬沙坦 80 mg	3 个月	是	①②③
王小华等(2021 年)[5]	60	60	53.10 ±8.50	52.20 ±8.60	达格列净 10 mg+缬沙坦 80 mg	缬沙坦 80 mg	12 周	是	①③④⑥⑩⑪⑫
吴晶等(2021 年)[6]	55	55	40.84 ±5.43	40.65 ±5.21	达格列净 10 mg+缬沙坦 160 mg	缬沙坦 160 mg	2 个月	是	②
万倩(2022 年)[7]	49	49	58.50 ±10.70	60.20 ±10.00	达格列净 10 mg+缬沙坦 50 mg	缬沙坦 50 mg	12 周	是	③⑪
刘颖(2020 年)[8]	55	55	—	—	达格列净 5 mg+厄贝沙坦 300 mg	厄贝沙坦 300 mg	4 周	是	①③
王红(2019 年)[9]	43	43	49.00 ±13.00	50.00 ±13.00	达格列净 5 mg+厄贝沙坦 0.15 g	厄贝沙坦 0.15 g	3 个月	是	⑭
邵兆伟等(2018 年)[10]	63	63	54.50 ±4.50	55.60 ±5.00	达格列净 5 mg+厄贝沙坦 150 mg	厄贝沙坦 150 mg	2 个月	是	①②③⑥⑦⑧
赵东等(2020 年)[11]	56	56	54.30 ±4.80	53.80 ±5.10	达格列净 5 mg+厄贝沙坦 0.15 g	厄贝沙坦 0.15 g	8 周	是	①②③
郭颖(2020 年)[12]	45	45	56.30 ±8.30	57.30 ±8.50	达格列净 10 mg+ARB	ARB	1 个月	是	①②
朱云(2022 年)[13]	49	49	57.23 ±6.14	57.69 ±6.30	达格列净 5 mg+厄贝沙坦 150 mg	厄贝沙坦 150 mg	3 个月	是	②④⑩⑬⑭
张珠晶(2022 年)[14]	30	30	51.12 ±5.13	51.07 ±5.12	达格列净 5 mg+厄贝沙坦 150 mg	厄贝沙坦 150 mg	2 个月	是	②
王友强等(2021 年)[15]	33	33	63.22 ±8.66	63.23 ±8.67	达格列净 10 mg+缬沙坦 80 mg	缬沙坦 80~160 mg	6 个月	摸球法	①③④⑨
鲁艳丽(2022 年)[16]	40	40	55.27 ±2.28	55.25 ±2.25	达格列净 10 mg+替米沙坦 40 mg	替米沙坦 40 mg	3 个月	是	②③
潘琳琳(2021 年)[17]	40	40	53.91 ±2.93	53.84 ±2.96	达格列净 10 mg+厄贝沙坦 150 mg	厄贝沙坦 150 mg	2 个月	是	①②⑦⑧
黄家锋等(2022 年)[18]	54	54	41.71 ±4.13	41.17 ±4.06	达格列净 10 mg+依那普利 10 mg	依那普利 10 mg	3 个月	单双数法	⑦
刘涛(2021 年)[19]	37	33	67.15 ±12.48	67.50 ±13.52	达格列净 10 mg+依那普利 5 mg	依那普利 5 mg	3 个月	平衡序贯法	①③⑤
廖哲等(2022 年)[20]	40	40	63.51 ±6.88	62.26 ±7.35	达格列净 10 mg+培哚普利 4 mg	培哚普利 4 mg	3 个月	是	③⑨⑭
曾洁纯(2022 年)[21]	40	40	64.42 ±2.24	64.25 ±2.65	达格列净 10 mg+依那普利 5 mg	依那普利 5 mg	3 个月	是	③⑤⑬⑭
朱晓亮(2019 年)[22]	43	43	45.00 ±8.10	43.00 ±7.80	达格列净 10 mg+依那普利 5 mg	依那普利 5 mg	3 个月	是	③⑪⑬
Hussein 等(2021 年)[23]	30	30	—	—	达格列净 10 mg+RASI	RASI	6 个月	是	⑩⑫
Weber 等(2016 年)[24]	302	311	5.60 ±8.40	56.20 ±8.90	达格列净 10 mg+RASI	RASI	12 周	是	⑭
Fioretto 等(2018 年)[25]	137	132	—	—	达格列净 10 mg+RASI	RASI	24 周	是	⑭
Hao 等(2020 年)[26]	80	168	43.70 ±13.30	41.10 ±14.60	达格列净 5 mg+RASI	RASI	3 个月	是	⑪

注:①24 h 尿蛋白定量;②UAER;③SCr;④IL-6;⑤IL-8;⑥NGAL;⑦Cys-C;⑧Hcy;⑨CRP;⑩肾小球滤过率;⑪UA;⑫尿白蛋白肌酐比;⑬UmAlb;⑭不良反应;“—”表示未报告。

Note:①24 h urine protein quantification; ②UAER; ③SCr; ④IL-6; ⑤IL-8; ⑥NGAL; ⑦Cys-C; ⑧Hcy; ⑨CRP; ⑩glomerular filtration rate; ⑪UA; ⑫urinary albumin creatinine ratio; ⑬UmAlb; ⑭adverse reactions; “—” means no reports.

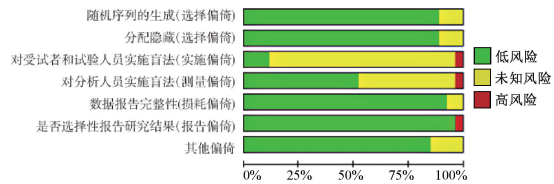


图 2　纳入研究的质量评价

Fig 2　Quality assessment of included literature

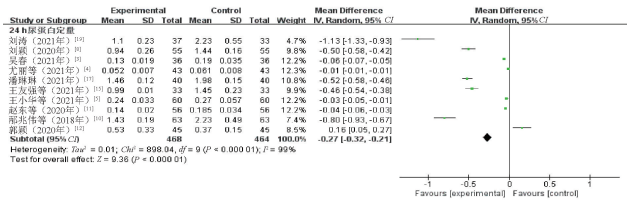


图 3　24 h 尿蛋白定量比较的 Meta 分析森林图

Fig 3　Meta-analysis on comparison of 24 h urine protein quantitative

组,差异有统计学意义(MD = −15.69, 95% CI = −20.14 ~ −11.23, Z = 6.90, P<0.000 01);2 篇文献[5,23]报告了尿白蛋白肌酐比,Meta 分析结果显示,研究组患者的尿白蛋白肌酐比低于对照组,差异有统计学意义(MD = −24.37, 95% CI = −44.57 ~ −4.17, Z = 2.36, P = 0.02);4 篇文献[5,7,22,26]报告了 UA 水平,Meta 分析结果显示,研究组患者的 UA 水平低于对照组,差异有统计学意义(MD = −27.53, 95% CI = −37.82 ~ −17.24, Z = 5.24, P<0.000 01);2 篇文献[5,10]报告了 NGAL 水平,Meta 分析结果显示,研究组患者的 NGAL 水平低于对照组,差异有统计学意义(MD = −12.04, 95% CI = −18.27 ~ −5.82, Z = 3.79, P = 0.000 1);3 篇文献[5,13,23]报告了肾小球滤过率,Meta 分析结果显示,研究组患者的肾小球滤过率低于对照组,差异有统计学意义(MD = −2.45, 95% CI = −4.80 ~ −0.11, Z = 2.05, P = 0.04);3 篇文献[10,17-18]报告了 Cys-C 水平,Meta 分析结果显示,研究组患者的 Cys-C 水平低于对照组,差异有统计学意义(MD = −0.34, 95% CI = −0.43 ~ −0.26, Z = 8.04, P<0.000 01);13 篇文献[3-5,7-8,10-11,15-16,19-22]报告了 SCr 水平,Meta 分析结果显示,研究组患者的 SCr 水平低于对照组,差异有统计学意义(MD = −10.68, 95% CI = −13.87 ~ −7.48, Z = 6.55, P < 0.000 01);10 篇文献[3-6,10-13,16-17]报告了 UAER 水平,Meta 分析结果显示,研究组患者的 UAER 水平低于对照组,差异有统计学意义(MD = −71.36, 95% CI = −91.22 ~ −51.50, Z = 7.04, P< 0.000 01),见图 4。

2.3.2　次要结局指标:(1)炎症因子。3 篇文献[5,13,15]报告了 IL-6 水平,Meta 分析结果显示,研究组患者的 IL-6 水平低于对照组,差异有统计学意义(MD = −3.80, 95% CI = −5.54 ~ −2.06, Z = 4.27, P<0.000 1);2 篇文献[19,21]报告了 IL-8 水平,Meta 分析结果显示,研究组患者的 IL-8 水平低于对照组,差异有统计学意义(MD = −7.14, 95% CI = −7.94 ~ −6.34, Z = 17.50, P< 0.000 01);2 篇文献[10,17]报告了 Hcy 水平,Meta 分析结果显示,研究组患者的 Hcy 水平低于对照组,差异有统计学意义(MD = −1.73, 95% CI = −2.27 ~ −1.18, Z = 6.22, P<0.000 01);3 篇文献[4,15,20]报告了 CRP 水平,Meta 分析结果显示,研究组

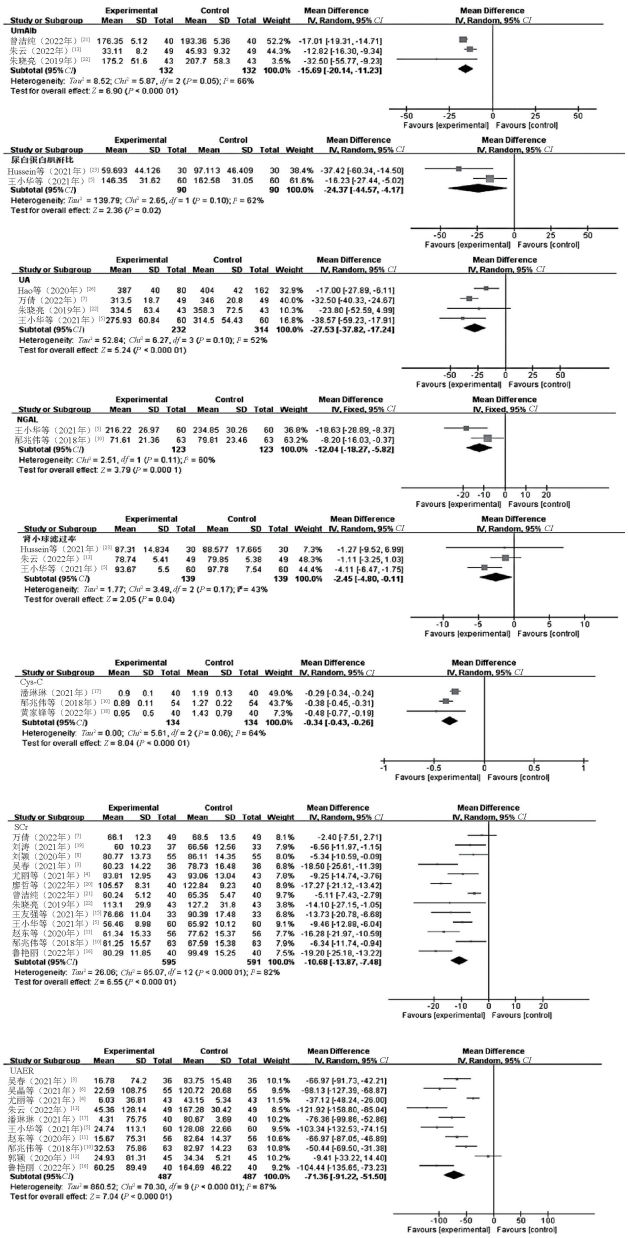


图 4　其他肾功能指标水平比较的 Meta 分析森林图

Fig 4　Meta-analysis on comparison of other renal function indicators

患者的 CRP 水平低于对照组，差异有统计学意义（*MD* = −1.59，95%*CI* = −2.57～−0.61，*Z* = 3.19，*P* = 0.001），见图 5。

（2）不良反应。6 篇文献[9,13,20-21,24-25]报告了不良反应发生情况，包括干咳、眩晕、胃肠道症状、低血糖、低血压、尿路感染、酮症酸中毒、心血管炎、生殖器感染等。Meta 分析结果显示，研究组与对照组患者的不良反应发生率相当，差异无统计学意义（*RR* = 0.72，95%*CI* = 0.49～1.07，*Z* = 1.62，*P* = 0.10），见图 6。

2.4　发表偏倚分析

对 UAER、SCr 和 24 h 尿蛋白定量等指标绘制漏斗图，结果显示，漏斗图并不对称，提示可能存在发表偏倚，可能与纳入研究的样本量小、研究质量较低有关，见图 7。

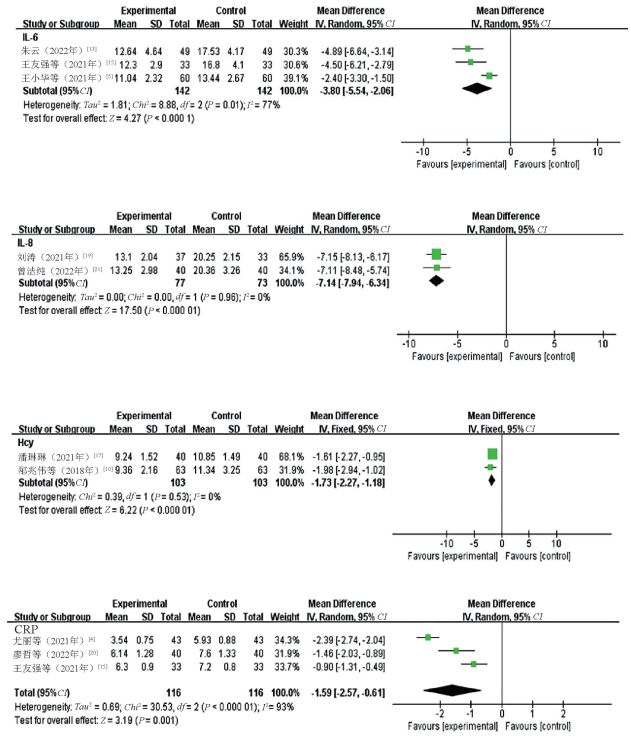


图 5　炎症指标水平比较的 Meta 分析森林图

Fig 5　Meta-analysis on comparison of inflammatory indicators

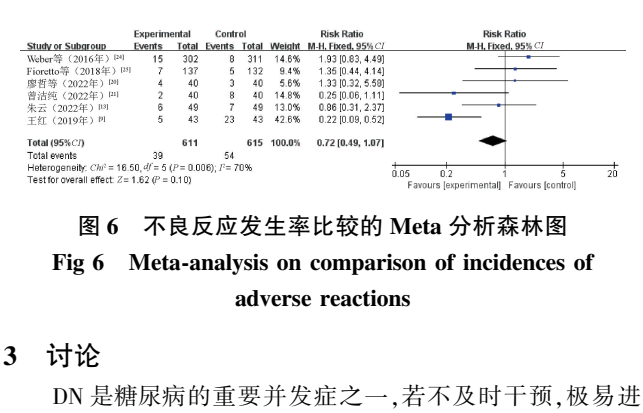


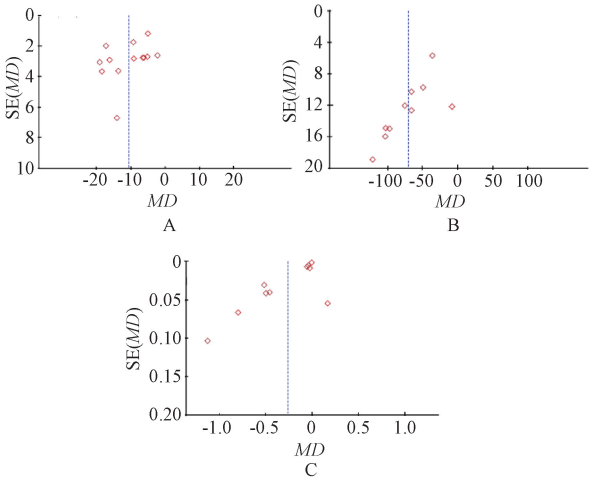
图 6　不良反应发生率比较的 Meta 分析森林图

Fig 6　Meta-analysis on comparison of incidences of adverse reactions

3　讨论

DN 是糖尿病的重要并发症之一，若不及时干预，极易进展至终末期肾病，是目前导致终末期肾病的主要原因。有研究结果表明，DN 患者的肾小球高灌注和高滤过状态与不良预后相关，相关指南推荐使用 RASI 类药物控制 DN 的病程进展，该类药物通过抑制血管紧张素和醛固酮系统、降低肾小球内的高滤过及高灌注状态等来改善滤过膜的通透性、减少微量白蛋白渗出，达到减缓 DN 进展的作用[27]。多种因素如血流动力学改变、氧化应激、炎症反应、代谢紊乱、激肽系统及自噬等均参与了 DN 的发生、发展。仅依靠单种药物治疗已不能满足现阶段临床用药需求，亟需找寻新的治疗证据助力临床决策。达格列净为最早被用于临床的 SGLT2 类药物，其与 RASI 联合治疗 DN 患者具有协同增效作用，可降低促炎因子水平，减轻 DN 患者的肾脏炎性损伤，减少蛋白尿，从而进一步控制 DN 的进展。

蛋白尿和肾小球滤过率是评价 DN 肾脏病变程度的重要指标，降低尿蛋白水平是慢性肾脏病治疗的核心之一，其对防止、延缓肾衰竭具有非常重要的意义[28]。本研究结果表明，达



A. SCr；B. UAER；C. 24 h 尿蛋白定量。

A. SCr；B. UAER；C. 24 h urine protein quantification.

图 7　发表偏倚分析漏斗图

Fig 7　Funnel plot of publication bias analysis

格列净联合 RASI 在改善肾功能方面较 RASI 单药应用具有明显优势，可以显著降低 24 h 尿蛋白定量、UAER、SCr、Cys-C、肾小球滤过率、UA、尿白蛋白肌酐比和 UmAlb 等指标水平。此外，炎症反应在 DN 的发生、发展过程中具有重要意义，可通过氧化应激及免疫系统等的作用而导致胰岛素抵抗及 B 细胞的结构和功能障碍，对肾脏病变的进展起到重要作用[29]。DN 患者的微炎症状态可通过降低促炎因子水平而得到改善，这种变化对减轻肾损害有一定的作用。本研究中，达格列净联合 RASI 可更显著下调 IL-6、IL-8、NGAL、CRP 和 Hcy 等炎症因子水平，进而减轻慢性炎症反应、改善微炎症状态，在一定程度上延缓肾脏病变的进展。药品不良反应常作为评价药物安全性的指标。在系统评价证据中，达格列净治疗 DN 患者的不良反应发生情况较少，且未经治疗均自愈，未影响研究过程，提示达格列净与 RASI 联合应用的安全性较好。

综上所述，达格列净联合 RASI 有益于 DN 患者肾功能的改善、蛋白尿的控制、炎症因子水平的降低，且在使用过程中不会增加不良反应风险。但本研究纳入的部分文献存在发表偏倚，结局指标异质性较大，整体文献质量一般，可能会对统计分析结果有一定影响，故需后续大规模、高质量、多中心的 RCT 进一步研究。

参考文献

[1] WILCOX C S. Antihypertensive and renal mechanisms of SGLT2 (sodium-glucose linked transporter 2) inhibitors [J]. Hypertension, 2020, 75(4): 894-901.

[2] WHEELER D C, JONGS N, STEFANSSON B V, et al. Safety and efficacy of dapagliflozin in patients with focal segmental glomerulosclerosis: a prespecified analysis of the dapagliflozin and prevention of adverse outcomes in chronic kidney disease (DAPA-CKD) trial[J]. Nephrol Dial Transplant, 2022, 37(9): 1647-1656.

[3] 吴春. 达格列净联合厄贝沙坦治疗糖尿病肾病的疗效分析[J]. 糖尿病新世界, 2021, 24(9): 185-188.

[4] 尤丽, 卢琦, 宋进展, 等. 达格列净联合缬沙坦治疗糖尿病肾病的效果及对肾功能指标的影响[J]. 中外医学研究, 2021, 19(23): 65-67.

[5] 王小华, 陈建平, 陈蓉. 达格列净联合缬沙坦治疗早期糖尿病肾病的临床疗效[J]. 临床合理用药杂志, 2021, 14(30): 8-11, 15.

[6] 吴晶, 汤琼, 蒋宏伟. 达格列净联合缬沙坦在糖尿病肾病中的疗效分析[J]. 现代医学与健康研究电子杂志, 2021, 5(15): 13-15.

[7] 万倩. 达格列净联合氯沙坦钾治疗 2 型糖尿病肾病临床疗效[J]. 临床合理用药杂志, 2022, 15(7): 70-72.

[8] 刘颖. 达格列净联合厄贝沙坦治疗糖尿病肾病的疗效观察[J]. 中国冶金工业医学杂志, 2020, 37(3): 320.

[9] 王红. 达格列净联合厄贝沙坦治疗糖尿病肾病的临床疗效分析[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(55): 142-143.

[10] 邴兆伟, 陈斌. 达格列净联合厄贝沙坦治疗糖尿病肾病的临床疗效[J]. 医学综述, 2018, 24(23): 4763-4767, 4772.

[11] 赵冬, 时艺珊. 达格列净联合厄贝沙坦治疗糖尿病肾病患者的临床效果[J]. 中国民康医学, 2020, 32(20): 26-28.

[12] 郭颖. 达格列净联合 ARB 类药物治疗早期糖尿病肾病的疗效分析[J]. 中国农村卫生, 2020, 12(20): 90.

[13] 朱云. 达格列净治疗糖尿病肾病患者的临床疗效观察[J]. 现代医学与健康研究电子杂志, 2022, 6(4): 37-40.

[14] 张珠晶. 达格列净治疗糖尿病肾病患者的临床疗效观察[J]. 现代医学与健康研究电子杂志, 2022, 6(3): 34-36.

[15] 王友强, 侯秀莹, 刘燕. 缬沙坦联合达格列净对早期糖尿病肾病尿蛋白及肾功能影响[J]. 糖尿病新世界, 2021, 24(9): 181-184.

[16] 鲁艳丽. 替米沙坦联合达格列净治疗糖尿病肾病的临床效果观察[J]. 中华养生保健, 2022, 40(3): 146-147.

[17] 潘琳琳. 达格列净治疗合并蛋白尿的 2 型糖尿病效果分析[J]. 糖尿病新世界, 2021, 24(14): 41-44.

[18] 黄家锋, 沓世泽, 欧玉玲. 达格列净联合依那普利治疗 2 型糖尿病肾病的疗效及对患者血清 Cys-C、Hcy 水平的影响[J]. 海南医学, 2022, 33(9): 1126-1129.

[19] 刘涛. SGLT-2 抑制剂达格列净治疗 2 型糖尿病肾病患者的价值研究[J]. 糖尿病新世界, 2021, 24(3): 13-15.

[20] 廖哲, 陈威妮, 陆梓华. SGLT-2 抑制剂联合 ACEI 制剂治疗糖尿病肾病的疗效及对血清 CysC、β_2-MG、hs-CRP 的影响[J]. 海南医学, 2022, 33(9): 1115-1118.

[21] 曾洁纯. 达格列净对糖尿病肾病患者肾功能指标及血糖水平的影响[J]. 慢性病学杂志, 2022, 23(1): 73-76.

[22] 朱晓亮. 达格列净治疗早期糖尿病肾病的疗效和安全性观察[J]. 糖尿病新世界, 2019, 22(19): 11-13.

[23] HUSSEIN N, ABDELRAHMAN F, KHEDR A, et al. Value of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor versus traditional medication in microalbuminuric diabetic patients[J]. Curr Diabetes Rev, 2021, 17(6): e101120187809.

[24] WEBER M A, MANSFIELD T A, ALESSI F, et al. Effects of dapagliflozin on blood pressure in hypertensive diabetic patients on renin-angiotensin system blockade[J]. Blood Press, 2016, 25(2): 93-103.

（下转第 1495 页）