

钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂与二甲双胍治疗 2 型糖尿病疗效和安全性比较的 Meta 分析

高倩 金华伟 章文俊

【摘要】目的 比较钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂(SGLT2i)与二甲双胍治疗 2 型糖尿病的疗效及安全性。**方法** 计算机检索 PubMed、EMbase、The Cochrane library、CNKI、WanFang Data 和 VIP 数据库, 搜集 SGLT2i 与二甲双胍治疗 2 型糖尿病的随机对照试验(RCT)。采用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。**结果** 共纳入 5 个 RCT, 结果显示: SGLT2i 与二甲双胍在降低 HbA_{1c} 水平($MD=0.2$, $95\%CI: -0.05, 0.45$, $P=0.12$)、空腹血糖($MD=0.14$, $95\%CI: -0.45, 0.73$, $P=0.64$)、体重($MD=-1.85$, $95\%CI: -3.85, 0.16$, $P=0.07$)、LDL($MD=0.1$, $95\%CI: -0.02, 0.22$, $P=0.11$)方面无统计学差异; SGLT2i 在降低收缩压($MD=-2.01$, $95\%CI: -2.27, -1.75$, $P=0.00$)、舒张压($MD=-1.39$, $95\%CI: -2.548, -0.23$, $P=0.02$)、TG($MD=-0.27$, $95\%CI: 0.45, -0.09$, $P=0.00$)及升高 HDL ($MD=0.06$, $95\%CI: 0.01, 0.12$, $P=0.03$)方面优于二甲双胍。SGLT2i 与二甲双胍的低血糖风险($RD=-0.01$, $95\%CI: -0.02, 0.01$, $P=0.30$)、泌尿道感染($RD=0.00$, $95\%CI: -0.03, 0.02$, $P=0.79$)、总不良反应($RD=-0.03$, $95\%CI: -0.08, 0.02$, $P=0.19$)、严重不良反应($RD=0.00$, $95\%CI: -0.02, 0.02$, $P=0.86$)发生率差异均无统计学意义, 但 SGLT2i 的胃肠道不良反应发生率($RD=-0.05$, $95\%CI: -0.08, -0.02$, $P=0.001$)明显低于二甲双胍。**结论** SGLT2i 与二甲双胍在降糖、减重方面无明显差异, 而在降压、调脂方面 SGLT2i 优于二甲双胍。SGLT2i 与二甲双胍的低血糖风险、泌尿道感染、总不良反应、严重不良反应发生率无明显差异, 但 SGLT2i 的胃肠道不良反应发生率明显低于二甲双胍。

【关键词】 钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂 二甲双胍 2 型糖尿病 Meta 分析

Comparison of efficacy and safety of SGLT2 inhibitors and metformin for treatment of type-2 diabetes mellitus: a meta-analysis
GAO Qian, JIN Huawei, ZHANG Wenjun. Department of Endocrinology, the Affiliated Hospital of Shaoxing University, Shaoxing 312000, China

【Abstract】Objective To compare the efficacy and safety of sodium-dependent glucose transporters 2 inhibitors (SGLT2i) with metformin for treatment of type-2 diabetes mellitus (T2DM) patients through a meta-analysis. **Methods** We searched PubMed, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials, CNKI, WanFang Data and VIP databases. Meta-analyses were performed by using RevMan 5.3 software. **Results** Five randomized controlled trials were included for analysis. Results showed that there were no significant difference in glycated hemoglobin level($MD=0.2$, $95\%CI: -0.05, 0.45$, $P=0.12$), fasting blood glucose ($MD=0.14$, $95\%CI: -0.45, 0.73$, $P=0.64$), body weight ($MD=-1.85$, $95\%CI: -3.85, 0.16$, $P=0.07$), LDL ($MD=0.1$, $95\%CI: -0.02, 0.22$, $P=0.11$) between two groups. The systolic pressure($MD=-2.01$, $95\%CI: -2.27, -1.75$, $P=0.00$), diastolic pressure ($MD=-1.39$, $95\%CI: -2.548, -0.23$, $P=0.02$) and triglyceride($MD=-0.27$, $95\%CI: 0.45, -0.09$, $P=0.00$) in SGLT2i group were lower, compared with metformin group. SGLT2i led to an increase in HDL ($MD=0.06$, $95\%CI: 0.01, 0.12$, $P=0.03$) compared with metformin. There were no significant difference between the two groups in the prevalence of hypoglycemia ($RD=-0.01$; $95\%CI: -0.02, 0.01$, $P=0.30$), urinary tract infection($RD=0.00$, $95\%CI: -0.03, 0.02$, $P=0.79$), total adverse events ($RD=-0.03$, $95\%CI: -0.08, 0.02$, $P=0.19$) or serious adverse events($RD=0.00$, $95\%CI: -0.02, 0.02$, $P=0.86$), but SGLT2i were associated with a significantly lower prevalence of gastrointestinal adverse events($RD=-0.05$, $95\%CI: -0.08, -0.02$, $P=0.00$). **Conclusion** Compared with metformin, SGLT2i has advantages in blood pressure and lipid level control with a lower prevalence

DOI: 10.12056/j.issn.1006-2785.2019.41.16.2018-921

基金项目: 浙江省医药卫生基金资助项目(2018KY838)

作者单位: 312000 绍兴文理学院附属医院内分泌科

通信作者: 金华伟, E-mail: 1315702821@qq.com

of gastrointestinal adverse events in treatment of T2DM patients.

【Key words】 Sodium-dependent glucose transporters 2 inhibitors Metformin Type-2 diabetes mellitus Meta-analysis

近 30 年来,我国糖尿病患病率显著增加。2013 年流行病学调查显示,我国成人糖尿病患病率为 10.4%^[1]。钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 (sodium-dependent glucose transporters 2, SGLT2) 是一个新型的糖尿病治疗靶点, SGLT2 抑制剂(SGLT2i)抑制尿液葡萄糖重吸收,促进肾脏葡萄糖排泄而发挥降糖作用。目前上市的 SGLT2i 有达格列净、卡格列净、恩格列净、伊格列净、托格列净、鲁格列净及埃格列净。EMPA-REG 研究证实恩格列净可降低心血管复合终点及心血管死亡风险^[2], CVD-REAL 研究提示 SGLT2i 可以减少住院心力衰竭及全因死亡风险^[3]。中国 2 型糖尿病防治指南中,推荐 SGLT2i 作为治疗 2 型糖尿病的二线药物^[1]。二甲双胍通过提高外周组织对葡萄糖的摄取和利用,抑制糖原异生和糖原分解,降低肝脏葡萄糖输出,改善胰岛素的敏感性而发挥降糖作用。UKPDS 研究结果显示,二甲双胍可以减少肥胖的 2 型糖尿病患者心血管事件和死亡^[4]。为了给临床提供循证医学证据,笔者采用系统评价和 Meta 分析,对 SGLT2i 与二甲双胍治疗 2 型糖尿病疗效和安全性比较进行比较,以期临床实践提供参考。

1 资料和方法

1.1 一般资料 计算机检索 PubMed、EMbase、The Cochrane library、CNKI、WanFang Data 和 VIP 数据库,检索时限从建库至 2018 年 3 月,搜集 SGLT2i 与二甲双胍治疗 2 型糖尿病的相关随机对照试验(RCT)。纳入标准:(1)研究类型:纳入研究为 RCT;(2)研究对象:经确诊为 2 型糖尿病(年龄 ≥ 18 岁)的患者,其诊断标准符合 WHO(1980、1985、1999 年)或 ADA(1997、2010 年)的标准,疗程 ≥ 12 周;(3)干预措施:试验组在运动饮食治疗的基础上给予 SGLT2i;对照组给予二甲双胍;(4)结局指标:主要指标为糖化血红蛋白(HbA_{1c})、空腹血糖(FBS),次要结局指标为体重、TG、LDL、HDL、低血糖发

生率、泌尿道感染发生率、外生殖器感染发生率、胃肠道不良反应发生率、总不良反应发生率、严重不良反应发生率、心血管事件发生率。排除标准:(1)重复发表的文献;(2)非中、英文文献。

1.2 数据提取及质量评估 由 2 位研究者独立数据提取及质量评估,并交叉核对,如遇分歧,则讨论解决或交由第 3 位研究者裁决。文献筛选时首先阅读文题,在排除明显不相关的文献后,进一步阅读摘要和全文,以确定最终是否纳入。资料提取内容主要包括:(1)纳入研究的基本信息,包括研究题目、第一作者、发表杂志及时间等;(2)研究设计类型及质量评价的关键要素;(3)试验组与对照组患者基本情况,包括纳入例数、年龄等;(4)有效性、安全性等。对每项原始研究的偏倚风险采用 JADAD 量表评价^[5],随机化(0~2 分)、双盲(0~2 分)、撤退(0~1 分),得分 ≥ 3 分的研究认为是“高质量”研究。

1.3 统计学处理 采用 RevMan 5.3 统计软件。计量资料采用均数差(MD)及其 95%CI 为效应分析统计量,计数资料采用风险比(RD)及其 95%CI 为效应分析统计量。纳入研究结果间的异质性分析采用 χ^2 检验(检验水准设为 $\alpha=0.1$),并结合 I^2 定量判断异质性的程度。若各研究结果间无统计学异质性,采用固定效应模型进行 Meta 分析;反之,采用随机效应模型进行 Meta 分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索结果 初检出相关文献 530 篇,最终纳入 5 个 RCT^[6-10]。纳入研究的基本特征及质量评价结果见表 1。

2.2 Meta 分析结果

2.2.1 HbA_{1c} 5 个 RCT^[6-10]报道了 HbA_{1c} 水平的变化,共纳入 1 397 例患者,其中 SGLT2i 组 717 例,二甲双胍组 680 例,各研究结果间有统计学异质性($P=0.001$,

表 1 纳入研究的基本特征及质量评价

纳入研究	例数(试验组 / 对照组)	年龄(试验组 / 对照组, 年)	体重(试验组 / 对照组, kg)	HbA _{1c} (试验组 / 对照组, %)	药物		疗程(周)	国家	Jadad 评分(分)
					试验组	对照组			
Henry 2012 ^[6]	203/201	52.4/51.8	86.2/85.6	9.1/9.2	达格列净 5mg, 1 次/d	二甲双胍(≤ 2 g/d)	24	欧、美、亚	5
List 2009 ^[7]	58/56	55/54	89/88	8/7.6	达格列净 5mg, 1 次/d	二甲双胍(0.75g/d 或 1.5g/d)	12	欧、美、墨西哥等	4
Ferrannini 2013 ^[8]	106/156	59/58	82.9/85.8	7.88/8.15	恩格列净 10mg, 1 次/d	二甲双胍(≤ 2 g/d)	78	21 个国家	4
Hadjadj 2016 ^[9]	169/164	53.1/51.6	83.8/83.7	8.62/8.58	恩格列净 10mg, 1 次/d	二甲双胍(1g, 2 次/d)	24	21 个国家	5
Rosenstock 2016 ^[10]	237/237	54/55.2	93/92.1	8.8/8.8	坎格列净 100mg, 1 次/d	二甲双胍(≤ 2 g/d)	26	12 个国家	5

$I^2=78\%$),采用随机效应模型分析,结果显示 SGLT2i 与二甲双胍降低 HbA_{1c} 水平方面,两组差异无统计学意义($MD=0.2, 95\%CI: -0.05, 0.45, P=0.12$),见图 1。

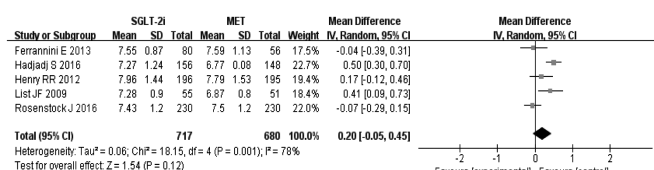


图 1 SGLT-2i 与二甲双胍对 2 型糖尿病患者 HbA_{1c} 影响的比较

2.2.2 FBS 4 个 RCT^[6-8,10]报道了 FBS 水平的变化,共纳入 1 105 例患者,其中 SGLT2i 组 568 例,二甲双胍组 537 例。各研究结果间有统计学异质性($P=0.01, I^2=72\%$),采用随机效应模型分析,结果显示 SGLT2i 与二甲双胍治疗均能明显降低 HbA_{1c},SGLT2i 与二甲双胍在降低 FBS 水平方面,两组差异无统计学意义($MD=0.14, 95\%CI: -0.45, 0.73, P=0.64$),见表 2。

2.2.3 体重 5 个 RCT^[6-10]报道了体重的变化,共纳入 1 422 例患者,其中 SGLT2i 组 730 例,二甲双胍组 692 例。各研究结果间无统计学异质性($P=0.83, I^2=0\%$),采用固定效应模型分析,SGLT2i 与二甲双胍在降低体重方面,两组差异无统计学意义($MD=-1.85, 95\%CI: -3.85, 0.16, P=0.07$),见表 2。

2.2.4 血压 4 个 RCT^[7-10]报道了血压的变化,共纳入 1 019 例患者,其中 SGLT2i 组 527 例,二甲双胍组 492 例。各研究结果间收缩压无统计学异质性($P=0.96, I^2=0\%$),采用固定效应模型分析,SGLT2i 降低收缩压方面明显优于二甲双胍,两组差异有统计学意义($MD=-2.01, 95\%CI: -2.27, -1.75, P=0.00$);各研究结果间舒张压有统计学异质性($P=0.06, I^2=56\%$),采用随机效应模型分析,SGLT2i 降低舒张压方面明显优于二甲双胍,两组差异有统计学意义($MD=-1.39, 95\%CI: -2.548, -0.23, P=0.02$),见表 2。

2.2.5 血脂 3 个 RCT^[8-10]报道了血脂的变化,采用随机效应模型分析,SGLT2i 升高 HDL 方面优于二甲双胍,两组差异有统计学意义($MD=0.06, 95\%CI: 0.01, 0.12, P=0.03$);固定效应模型分析,SGLT2i 降低 TG 方面优于二甲双胍,两组差异有统计学意义($MD=-0.27, 95\%CI: 0.45, -0.09, P=0.00$),见表 2;固定效应模型分析,SGLT2i 与二甲双胍在降低 LDL 方面,两组差异无统计学意义($MD=0.1, 95\%CI: -0.02, 0.22, P=0.11$),见表 2。

2.2.6 低血糖发生率 5 个 RCT^[6-10]报道了低血糖的发生情况,共纳入 1496 例患者,其中 SGLT2i 组 776 例,二甲双胍组 720 例。固定效应模型 Meta 分析结果显示,

SGLT2i 与二甲双胍低血糖发生率差异无统计学意义($RD=-0.01, 95\%CI: -0.02, 0.01, P=0.30$),见表 2。

2.2.7 泌尿道感染发生率 5 个 RCT^[6-10]报道了泌尿道感染的发生情况,共纳入 1 496 例患者,其中 SGLT2i 组 776 例,二甲双胍组 720 例。固定效应模型 Meta 分析结果显示,SGLT2i 与二甲双胍泌尿道感染发生率差异无统计学意义($RD=0.00, 95\%CI: -0.03, 0.02, P=0.79$),见表 2。

2.2.8 不良反应 Meta 分析显示 SGLT2i 组的胃肠道不良反应发生率($RD=-0.05, 95\%CI: -0.08, -0.02, P=0.00$)明显低于二甲双胍组,但是两组总体不良反应发生率($RD=-0.03, 95\%CI: -0.08, 0.02, P=0.19$)及严重的不良反应发生率无统计学意义($RD=0.00, 95\%CI: -0.02, 0.02, P=0.86$),见表 2。

3 讨论

本系统评价结果显示:SGLT2i 与二甲双胍在降低 HbA_{1c} 水平、FBS、降低体重方面无明显差异,而 SGLT2i 在降压、调脂方面优于二甲双胍。此外,本系统评价结果还显示:SGLT2i 与二甲双胍的低血糖风险、泌尿道感染、总不良反应、严重不良反应发生率差异无统计学意义,但 SGLT2i 的胃肠道不良反应发生率明显低于二甲双胍。

SGLT2i 通过抑制 SGLT2 的转运使肾脏对葡萄糖重吸收减少,尿糖排除增加,降低 2 型糖尿病患者血糖^[11],SGLT2i 可使 HbA_{1c} 降低 0.5%~1.0%^[1]。二甲双胍通过提高外周组织对葡萄糖的摄取和利用,抑制糖原异生和糖原分解,降低肝脏葡萄糖输出,改善胰岛素的敏感性,二甲双胍可使 HbA_{1c} 降低 0.7%~1.0%^[1],本系统研究显示两者降低 HbA_{1c} 及 FBS 无明显差异。

SGLT2i 通过渗透性利尿及尿糖的排除,增加热量的排除、减轻体脂及内脏脂肪而发挥减重作用^[12],二甲双胍则通过抑制脂肪细胞内脂质聚集,抑制脂肪合成,抑制瘦素分泌,降低肥胖患者的食欲而发挥减重作用^[13-15]。本系统研究显示:SGLT2i 与二甲双胍减重作用无明显差异,两者减重作用相当。

SGLT2i 通过抑制葡萄糖重吸收的同时也抑制钠离子的重吸收,产生利尿作用使血压下降,同时,通过阻断肾素-血管紧张素-醛固酮系统,缓解肾小球硬化及动脉硬化程度,减轻体质量而发挥降压作用^[16]。二甲双胍对血压的作用存在争议,Zhou 等^[17]认为二甲双胍能降低收缩压,对舒张压无影响作用,Thomopoulos 等^[18]认为二甲双胍能降低收缩压及舒张压,并认为二甲双胍通过增加 ATP 钠泵的活性和 ATP 敏感的钾通道来减少细胞内钙离子作用而发挥降压作用,但是 Wulffele 等^[19]认为二

表 2 两组结局指标 Meta 分析结果汇总

结局指标	纳入研究数	n	异质性		效应模型	MD/RD(95%CI)	P 值
			P 值	I ²			
HbA _{1c}	5	1397	0.001	78%	随机	0.2(-0.05, 0.45)	0.12
FBS	4	1105	0.01	72%	随机	0.14(-0.45, 0.73)	0.64
体重	5	1422	0.83	0%	固定	-1.85(-3.85, 0.16)	0.07
收缩压	4	1019	0.96	0%	固定	-2.01(-2.27, -1.75)	0.00
舒张压	4	1019	0.06	59%	随机	-1.39(-2.548, -0.23)	0.02
HDL	3	887	0.04	68%	随机	0.06(0.01, 0.12)	0.03
TG	3	888	0.66	0%	固定	-0.27(-0.45, -0.09)	0.00
LDL	3	884	0.28	20%	固定	0.1(-0.02, 0.22)	0.11
低血糖发生率	5	1496	0.44	0%	固定	-0.01(-0.02, 0.01)	0.30
泌尿道感染发生率	5	1496	0.94	0%	固定	0.00(-0.03, 0.02)	0.79
胃肠道不良反应发生率	3	992	0.11	55%	固定	-0.05(-0.08, -0.02)	0.00
总不良反应发生率	5	1496	0.83	0%	固定	-0.03(-0.08, 0.02)	0.19
严重不良反应发生率	5	1496	0.52	0%	固定	0.00(-0.02, 0.02)	0.86

甲双胍没有降压作用。本系统研究显示,与二甲双胍相比,SGLT2i 有降低收缩压及舒张压作用。

SGLT2i 可通过尿糖排除增加,增加血脂中的 VLDL-C 的清除,减少肝脏游离脂肪酸,而降低 TG、升高 HDL,同时使 LDL 升高^[20]。二甲双胍调脂主要机制为改善肝脏的胰岛素抵抗,使胰岛素抑制游离脂肪酸作用增强,进入肝脏的游离脂肪酸减少,从而降低 TC 和 LDL,升高 HDL^[19,21]。本系统研究显示,与二甲双胍相比,SGLT2i 能明显降 TG、升高 HDL,但两者降低 LDL 差异无统计学意义。

SGLT2i 与二甲双胍总体安全性良好,两者低血糖风险及严重不良反应发生率均较低。既往研究报道^[22],与安慰剂比较,达格列净、卡格列净、埃格列净组泌尿生殖道感染发生率增加,且与治疗疗程及剂量呈正相关,可能机制为尿糖浓度升高导致尿道病原体增加。既往无二甲双胍增加泌尿生殖道感染的文献报道,但本系统研究显示两者泌尿生殖道感染发生率无明显差异,考虑为本系统研究纳入文献中 SGLT2i 使用剂量非大剂量,且疗程较短。

糖尿病是心血管疾病的危险因素,糖尿病合并心血管疾病,可导致患者长期预后欠佳^[23]。EMPA-REG 研究发现,与安慰剂组相比,恩格列净可使心血管事件死亡相对风险降低 38%,猝死事件减少 31%,心力衰竭住院率降低 35%^[2,24]。CANVAS 研究结果显示,与安慰剂组相比,坎格列净治疗组心血管复合终点发生率降低 14%,但全因病死率无明显差异^[25]。其心血管保护作用机制为考虑为:(1)渗透性利尿带来血流动力学改变;(2)改善血压、血脂、体重等心血管危险因素^[26]。二甲双胍目前已

推荐为有明确心血管获益证据的降糖药物^[27]。二甲双胍能降低 2 型糖尿病患者的全因病死率,具有心血管保护效应^[28]。中国 SPREAD 研究结果显示^[29],连续服用二甲双胍 3 年能显著减少随后 5 年主要心血管事件的发生,其主要终点事件发生风险降低 46%,其心血管保护作用可能与保护血管内皮细胞、改善胰岛素抵抗、降低血脂、降低血压、抗氧化应激及抗炎有关。本系统研究纳入文献未报道心血管事件发生情况,无法直接比较两者的血管保护作用。

本系统评价的局限性:(1)纳入研究间存在异质性,这些异质性可能源于研究设计、2 型糖尿病病程及对照药物的剂量不同。(2)本研究纳入研究的 SGLT2i 均使用常规剂量,缺少使用大剂量时与二甲双胍的比较作用。

综上所述,SGLT2i 与二甲双胍在降低 HbA_{1c} 水平、FBS、降低体重方面无统计学差异,然而,SGLT2i 在降压、调脂方面优于二甲双胍。此外,本系统评价结果还显示:SGLT2i 与二甲双胍的低血糖风险、泌尿道感染、总不良反应、严重不良反应发生率差异无统计学意义,但 SGLT2i 的胃肠道不良反应发生率明显低于二甲双胍。

4 参考文献

- [1] 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]. 中国糖尿病杂志, 2018, 1(10): 4-67. DOI:10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2018.01.003.
- [2] Fitchett D, Butler J, van de Borne P, et al. Effects of empagliflozin on risk for cardiovascular death and heart failure hospitalization across the spectrum of heart failure risk in the EMPA-REG OUTCOME(R) trial[J]. European Heart Journal, 2018, 39(5):363-370. DOI:10.1093/eurheartj/ehx511.
- [3] Kosiborod M, Lam CSP, Kohsaka S, et al. Lower Cardiovascular

- Risk Associated with SGLT-2i in >400,000 Patients: The CVD-REAL 2 Study[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018,71(23):2628–2639. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.03.009.
- [4] Bailey CJ. Metformin: historical overview[J]. *Diabetologia*, 2017, 60(9):1566–1576. DOI: 10.1007/s00125-017-4318-z.
- [5] Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? [J]. *Controlled Clinical Trials*, 1996, 17(1):1–12. DOI: 10.1016/0197-2456(95)00134-4.
- [6] Henry RR, Murray AV, Marmolejo MH, et al. Dapagliflozin, metformin XR, or both: initial pharmacotherapy for type 2 diabetes, a randomised controlled trial[J]. *International Journal of Clinical Practice*, 2012, 66(5):446–456. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2012.02911.x.
- [7] List JF, Woo V, Morales E, et al. Sodium–glucose cotransport inhibition with dapagliflozin in type 2 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2009, 32(4):650–657. DOI: 10.2337/dc08-1863.
- [8] Ferrannini E, Berk A, Hantel S, et al. Long-term safety and efficacy of empagliflozin, sitagliptin, and metformin: an active-controlled, parallel-group, randomized, 78-week open label extension study in patients with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2013, 36(12):4015–4021. DOI: 10.2337/dc13-0663.
- [9] Hadjadj S, Rosenstock J, Meinicke T, et al. Initial Combination of Empagliflozin and Metformin in Patients With Type 2 Diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2016, 39(10):1718–1728. DOI: 10.2337/dc16-0522.
- [10] Rosenstock J, Chuck L, González-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. DOI: 10.2337/dc15-1736.
- [11] Vallon V, Sharma K. Sodium–glucose transport: role in diabetes mellitus and potential clinical implications[J]. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, 2010, 19(5):425–431. DOI: 10.1097/MNH.0b013e32833bec06.
- [12] Bolinder J, Ljunggren O, Johansson L, et al. Dapagliflozin maintains glycaemic control while reducing weight and body fat mass over 2 years in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin[J]. *Diabetes, Obesity & Metabolism*, 2014, 16(2):159–169. DOI: 10.1111/dom.12189.
- [13] Alexandre KB, Smit AM, Gray IP, et al. Metformin inhibits intracellular lipid accumulation in the murine pre-adipocyte cell line, 3T3-L1[J]. *Diabetes, Obesity & Metabolism*, 2008, 10(8):688–690. DOI: 10.1111/j.1463-1326.2008.00890.x.
- [14] Klein J, Westphal S, Kraus D, et al. Metformin inhibits leptin secretion via a mitogen-activated protein kinase signalling pathway in brown adipocytes[J]. *The Journal of Endocrinology*, 2004, 183(2):299–307. DOI: 10.1677/joe.1.05646.
- [15] Bolen S, Feldman L, Vassy J, et al. Systematic review: comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus[J]. *Annals of Internal Medicine*, 2007, 147(6):386–399. DOI: 10.7326/0003-4819-147-6-200709180-00178.
- [16] Maliha G, Townsend RR. SGLT2 inhibitors: their potential reduction in blood pressure[J]. *Journal of the American Society of Hypertension* : JASH, 2015, 9(1):48–53. DOI: 10.1016/j.jash.2014.11.001.
- [17] Zhou L, Liu H, Wen X, et al. Effects of metformin on blood pressure in nondiabetic patients: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Journal of Hypertension*, 2017, 35(1):18–26. DOI: 10.1097/hjh.0000000000001119.
- [18] Thomopoulos C, Katsimaglis G, Makris T. Metformin and blood pressure lowering: a questioned association[J]. *Journal of Hypertension*, 2017, 35(1):27–28. DOI: 10.1097/hjh.0000000000001146.
- [19] Wulfele MG, Kooy A, de Zeeuw D, et al. The effect of metformin on blood pressure, plasma cholesterol and triglycerides in type 2 diabetes mellitus: a systematic review[J]. *Journal of Internal Medicine*, 2004, 256(1):1–14. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2004.01328.x.
- [20] Inzucchi SE, Zinman B, Wanner C, et al. SGLT-2 inhibitors and cardiovascular risk: proposed pathways and review of ongoing outcome trials[J]. *Diabetes & Vascular Disease Research*, 2015, 12(2):90–100. DOI: 10.1177/1479164114559852.
- [21] Kirpichnikov D, McFarlane SI, Sowers JR. Metformin: an update [J]. *Annals of Internal Medicine*, 2002, 137(1):25–33. DOI: 10.7326/0003-4819-137-1-200207020-00009.
- [22] Scheen AJ. SGLT2 inhibition: efficacy and safety in type 2 diabetes treatment[J]. *Expert Opinion on Drug Safety*, 2015, 14(12):1879–1904. DOI: 10.1517/14740338.2015.1100167.
- [23] Gilbert RE, Krum H. Heart failure in diabetes: effects of anti-hyperglycaemic drug therapy[J]. *Lancet (London, England)*, 2015, 385(9982):2107–2117. DOI: 10.1016/s0140-6736(14)61402-1.
- [24] Zinman B, Lachin JM, Inzucchi SE. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes[J]. *The New England Journal of Medicine*, 2016, 374(11):1094. DOI: 10.1056/NEJMc1600827.
- [25] Lee S. Update on SGLT2 Inhibitors—New Data Released at the American Diabetes Association[J]. *Critical Pathways in Cardiology*, 2017, 16(3):93–95. DOI: 10.1097/hpc.0000000000000125.
- [26] Singh JS, Fathi A, Vickneson K, et al. Research into the effect Of SGLT2 inhibition on left ventricular remodelling in patients with heart failure and diabetes mellitus (REFORM) trial rationale and design[J]. *Cardiovascular Diabetology*, 2016, 15:97. DOI: 10.1186/s12933-016-0419-0.
- [27] 母义明, 纪立农, 宁光, 等. 二甲双胍临床应用专家共识(2016 年版) [J]. *中国糖尿病杂志*, 2016, 24(10):871–884. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6187.2016.10.02.
- [28] 安慧杰, 魏蕊, 洪天配. 二甲双胍对 2 型糖尿病患者的心血管保护作用: 证据及其潜在机制[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2013, 29(9):735–739. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2013.09.001.
- [29] Hong J, Zhang Y, Lai S, et al. Effects of metformin versus glipizide on cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease[J]. *Diabetes Care*, 2013, 36(5):1304–1311. DOI: 10.2337/dc12-0719.

(收稿日期: 2018-04-09)

(本文编辑: 严玮雯)