

## · 述评 ·

【编者按】 据国际糖尿病联盟（IDF）发布的全球糖尿病地图显示，2019年全球约4.63亿20~79岁成年人患糖尿病（预计到2030年达到5.784亿，2045年达到7.002亿），其中患病率居前3位的国家分别为中国、印度和美国，糖尿病患者（20~79岁）数量分别为1.164亿、7700万和3100万，且预计到2030年前3位排名保持不变。心脑血管疾病、肾脏疾病作为糖尿病患者主要的死亡原因，如何在降糖药物使用过程中确保患者心肾获益一直是各界关注的焦点。本期特邀专家从传统降糖药物和新型降糖药物对糖尿病患者心肾结局的角度出发，总结多项国内外最新临床证据及指南，阐述新型降糖药物——二肽基肽酶4抑制剂、钠-葡萄糖共转运蛋白2抑制剂、胰高血糖素样肽1受体激动剂对2型糖尿病患者肾脏获益情况、心血管结局的影响，为临床制定优化、合理的降糖方案提供参考！

# 新型降糖药物对2型糖尿病患者的肾脏获益及应用前景

杨光燃



扫描二维码查看  
原文 + 培训视频

【摘要】 糖尿病肾病是2型糖尿病患者常见微血管并发症之一，也是我国终末期肾病患者常见病因。近年来多项随机对照试验发现，二肽基肽酶4抑制剂、钠-葡萄糖共转运蛋白2抑制剂、胰高血糖素样肽1受体激动剂等新型降糖药物除降糖作用之外，部分还具有肾脏保护作用，其中钠-葡萄糖共转运蛋白2抑制剂、胰高血糖素样肽1受体激动剂已被相关临床指南或专家共识推荐用于2型糖尿病患者合并慢性肾脏病患者，为临床预防和治疗糖尿病肾病、延缓糖尿病肾病进展提供了新选择。本文结合最新指南及临床试验总结、分析了新型降糖药物对2型糖尿病患者的肾脏获益，以期临床更好地应用新型降糖药物提供参考。

【关键词】 糖尿病，2型；降血糖药；二肽基肽酶IV抑制剂；钠-葡萄糖共转运蛋白2抑制剂；胰高血糖素样肽1；新型降糖药物；肾脏获益；述评

【中图分类号】 R 587.1 【文献标识码】 A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2021.00.452

杨光燃. 新型降糖药物对2型糖尿病患者的肾脏获益及应用前景[J]. 中国全科医学, 2021, 24(18): 2245-2250. [www.chinagp.net]

YANG G R. Application prospect and renal outcomes of novel anti-diabetic agents in patients with type 2 diabetes [J]. Chinese General Practice, 2021, 24(18): 2245-2250.

**Application Prospect and Renal Outcomes of Novel Antidiabetic Agents in Patients with Type 2 Diabetes** YANG Guangran

Department of Endocrinology, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing 100730, China

【Abstract】 Diabetic nephropathy, a common microvascular complication of type 2 diabetes, has become one of the common causes of end-stage renal disease in China. Several randomized controlled studies conducted in recent years found that, some novel anti-diabetic agents including dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor and glucagon-like peptide-1 receptor agonist, have significant renal protection outcomes beside hypoglycemia effect in patients with type 2 diabetes, moreover sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor and glucagon-like peptide-1 receptor agonist were recommended by clinical guideline or consensus in the prevention and delay of diabetic kidney disease. This paper summarized and analyzed the outcome of novel anti-diabetic agents in renal protection outcomes in patients with type 2 diabetes based on recent clinical guidelines and related randomized controlled trials, in order to provide a reference for the better application of novel anti-diabetic agents in practice.

【Key words】 Diabetes mellitus, type 2; Hypoglycemic agents; Dipeptidyl-peptidase IV inhibitors; Sodium-glucose transporter 2 inhibitors; Glucagon-like peptide 1; Newer classes of antidiabetic agents; Kidney benefits; Editorial

糖尿病肾病 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 是患者常见微血管并发症之一, 也是我国终末期肾病 (end stage renal disease, ESRD) 患者的常见病因; 据统计, 我国糖尿病肾病患者患病率为 20%~40%<sup>[1]</sup>。中国慢性肾脏病多中心队列研究发现, 18.14% 的慢性肾脏病 (chronic kidney disease, CKD) 患者合并糖尿病<sup>[2]</sup>; 另有研究表明, 糖尿病相关 CKD 已超过肾小球肾炎相关 CKD 而成为在我国三级医院住院的城市 CKD 患者的首位病因<sup>[3]</sup>。

大量临床研究表明, 高血糖、高血压等是糖尿病肾病的危险因素, 而降糖治疗可有效延缓 T2DM 患者糖尿病肾病的发生和发展。近十余年来, 降糖药物的研发取得重大进展, 多种新型降糖药物陆续上市, 其中二肽基肽酶 4 (dipeptidyl peptidase-4, DPP-4) 抑制剂、钠-葡萄糖共转运蛋白 2 (sodium-glucose cotransporter 2, SGLT-2) 抑制剂、胰高血糖素样肽 1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) 受体激动剂已显示出降糖作用之外的肾脏保护作用, 并被相关临床指南或专家共识推荐。笔者结合最新指南及临床试验总结、分析了新型降糖药物对 T2DM 患者的肾脏获益, 以期临床更好地应用新型降糖药物提供参考。

## 1 DPP-4 抑制剂

GLP-1 主要以葡萄糖浓度依赖的方式促进胰岛素分泌、抑制胰高血糖素分泌, 而 DPP-4 抑制剂主要通过抑制 DPP-4 来减少 GLP-1 在体内的失活、提高内源性 GLP-1 含量。目前已在国内上市的 DPP-4 抑制剂包括利格列汀、沙格列汀、西格列汀、维格列汀、阿格列汀<sup>[1]</sup>, 其中除利格列汀外, 其他 DPP-4 抑制剂 75% 以上经肾脏排泄, 而由于 CKD 患者常存在肾小球滤过功能下降, 因此临床应用 DPP-4 抑制剂时需注意根据患者估算肾小球滤过率 (estimated glomerular filtration rate, eGFR) 调整剂量; 利格列汀仅有 5% 经肾脏排泄, CKD 1~5 期患者均无需根据 eGFR 调整剂量<sup>[4]</sup>。

2019 年发表的 CARMELINA 研究<sup>[5]</sup>是一项关于利格列汀的国际性、多中心、随机、双盲、安慰剂对照临床试验, 共纳入 6 979 例有心血管高风险 [有血管性疾病 (包括冠状动脉疾病、卒中或周围血管疾病) 且尿白蛋白/肌酐比值 (urine-albumin creatinine ratio, UACR) >30 mg/g] 和肾病高风险 [eGFR 介于 46~75 ml·min<sup>-1</sup>·(1.73 m<sup>2</sup>)<sup>-1</sup> 且 UACR>200 mg/g 或 eGFR 介于 15~45 ml·min<sup>-1</sup>·(1.73 m<sup>2</sup>)<sup>-1</sup>] 的 T2DM 患者并随机给予利格列汀或安慰剂治疗, 主要终点事件是首次发生心血管性死亡、非致死性心肌梗死、非

致死性卒中, 次要终点事件是肾脏复合终点事件, 即首次发生 ESRD、肾病性死亡、持续性 eGFR 降低  $\geq 40\%$ ; 结果显示: 利格列汀与安慰剂相比虽可有效延缓蛋白尿分类的进展 (如从正常蛋白尿进展为微量或大量蛋白尿、微量白蛋白尿进展为大量蛋白尿), 但并未降低肾脏复合终点事件发生风险。

针对 4 项随机、双盲、安慰剂对照 III 期临床试验的汇总分析结果显示, 利格列汀联合血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素受体拮抗剂治疗 24 周可有效降低 T2DM 患者尿白蛋白水平, 且不受收缩压和糖化血红蛋白水平影响, 但治疗前后 eGFR 变化无临床意义<sup>[6]</sup>; 针对 13 项随机对照试验的汇总分析结果显示, 利格列汀治疗可使 T2DM 患者临床相关肾脏不良事件发生风险降低 16%<sup>[7]</sup>。MARLINA-T2D 研究<sup>[8]</sup>是针对利格列汀的首个旨在探讨在常规治疗基础上使用利格列汀对 T2DM 合并蛋白尿患者肾病影响的随机、安慰剂对照、前瞻性临床试验, 共纳入 360 例糖化血红蛋白介于 6.5%~10.0%、eGFR  $\geq 30$  ml·min<sup>-1</sup>·(1.73 m<sup>2</sup>)<sup>-1</sup> 且 UACR 介于 30~3 000 mg/g 的 T2DM 患者, 但结果未发现利格列汀能降低 T2DM 合并蛋白尿患者尿白蛋白水平。

研究设计、治疗时间及入选人群的不同等均可能是导致上述研究结果不一的原因: CARMELINA 研究<sup>[5]</sup>的主要终点事件是心血管事件而非肾脏事件, 两项汇总分析纳入的随机对照试验的主要终点事件亦非 UACR 改变或肾脏终点事件<sup>[6-7]</sup>; CARMELINA 研究<sup>[5]</sup>中位治疗时间为 1.9 年, MARLINA-T2D 研究平均治疗时间为 24 周<sup>[8]</sup>; 在 CARMELINA 研究<sup>[5]</sup>中, 38.2% 的采用利格列汀治疗的患者 UACR  $\geq 300$  mg/g, 41.9% 的患者 UACR 介于 30~300 mg/g, UACR<30 mg/g 者占 19.9%, 而在 MARLINA-T2D 研究<sup>[8]</sup>中, 19.4% 的采用利格列汀治疗的患者 UACR  $\geq 300$  mg/g, 74.4% 的患者 UACR 介于 30~300 mg/g, UACR<30 mg/g 者仅占 6.2%。

此外, SAVOR-TIMI 53 研究<sup>[9]</sup>通过对随机接受沙格列汀或安慰剂治疗的 16 492 例 T2DM 患者肾脏结局进行分析发现, 即使患者尿白蛋白水平正常, 沙格列汀也具有减少蛋白尿的作用, 但其与安慰剂对 eGFR 的影响是相似的; 一项纳入 120 例合并高血压、蛋白尿 (UACR 介于 30~3 000 mg/g) 的 T2DM 患者的单中心研究结果显示, 在接受稳定剂量肾素-血管紧张素系统抑制剂基础上给予沙格列汀和维格列汀治疗 12 周均可有效降低患者 UACR<sup>[10]</sup>。

一项针对 47 例 T2DM 患者的初步研究发现, 维

格列汀治疗8周可有效降低患者UACR<sup>[11]</sup>。一项关于西格列汀对T2DM患者尿白蛋白水平影响的单中心研究发现,西格列汀治疗6个月后可降低患者尿白蛋白水平,但eGFR无明显变化<sup>[12-13]</sup>;TECOS研究<sup>[14]</sup>是一项关于西格列汀的心血管结局试验(cardiovascular outcomes trial, CVOT),结果却未发现西格列汀能降低T2DM患者临床相关肾脏不良事件发生风险。另有研究发现,61例T2DM患者UACR经阿格列汀治疗12周后较治疗前降低<sup>[15]</sup>。目前尚缺乏关于DPP-4抑制剂的以肾脏结局为主要终点事件的大型、多中心、随机对照临床试验。

## 2 SGLT-2 抑制剂

SGLT-2抑制剂主要通过抑制肾小管SGLT-2而降低肾糖阈、促进尿葡萄糖排泄,进而达到降低血糖的作用。目前已被我国批准的可在临床使用的SGLT-2抑制剂包括卡格列净、达格列净、恩格列净<sup>[1]</sup>,其中卡格列净是首个完成以肾脏结局为主要终点事件研究的SGLT-2抑制剂。

CREDENCE研究<sup>[16]</sup>发表于2019年,是一项关于卡格列净肾脏结局的随机对照试验,共纳入4401例合并CKD[eGFR介于30~90 ml·min<sup>-1</sup>·(1.73 m<sup>2</sup>)<sup>-1</sup>且UACR介于300~5000 mg/g]的T2DM患者并以复合性ESRD[包括肾透析、肾移植、持续性eGFR<15 ml·min<sup>-1</sup>·(1.73 m<sup>2</sup>)<sup>-1</sup>、血肌酐倍增、肾病性或心血管性死亡]为主要终点事件,结果显示:卡格列净与安慰剂相比可使患者包括ESRD、血肌酐倍增、肾病性死亡在内的肾脏特异性终点事件发生风险降低34%,使ESRD发生风险降低32%,并可降低尿白蛋白水平,延缓eGFR下降。基于卡格列净的CVOT即CANVAS研究次要复合终点事件(全因死亡、心血管性死亡、蛋白尿进展、复合性心血管性死亡和因心力衰竭住院)进行的分析虽未发现统计学差异,但通过对肾脏特异性终点事件进行分析发现,卡格列净可使T2DM患者蛋白尿分类进展风险降低27%,使包括持续性eGFR下降、肾脏替代治疗或肾病性死亡在内的复合终点事件发生风险降低40%<sup>[17]</sup>。

DAPA-CKD研究<sup>[18]</sup>发表于2020年9月,是一项针对4304例糖尿病和非糖尿病CKD[eGFR介于25~75 ml·min<sup>-1</sup>·(1.73 m<sup>2</sup>)<sup>-1</sup>,UACR介于200~5000 mg/g]患者进行的随机对照临床试验,主要终点事件是持续性eGFR下降≥50%、ESRD、肾病性或心血管性死亡,结果显示:无论有无糖尿病,达格列净与安慰剂相比均可使CKD患者复合性终点事件发生风险降低39%,使肾脏特异性终点事件(持续性

eGFR下降≥50%、ESRD和肾病性死亡)发生风险降低44%。DECLARE-TIMI 58<sup>[19]</sup>是关于达格列净的CVOT,纳入的是合并动脉粥样硬化性心血管疾病或多重危险因素的eGFR≥60 ml·min<sup>-1</sup>·(1.73 m<sup>2</sup>)<sup>-1</sup>的T2DM患者,次要心肾复合终点包括持续性eGFR下降≥40%且低于60 ml·min<sup>-1</sup>·(1.73 m<sup>2</sup>)<sup>-1</sup>、ESRD[肾透析时间≥90 d、肾移植、持续性eGFR<15 ml·min<sup>-1</sup>·(1.73 m<sup>2</sup>)<sup>-1</sup>、心血管性或肾病性死亡],研究结果显示:无论有无动脉粥样硬化性心血管疾病,达格列净与安慰剂相比均可有效预防糖尿病肾病并延缓糖尿病肾病进展,并可使肾脏特异性终点事件发生风险降低47%,持续性eGFR下降≥40%且低于60 ml·min<sup>-1</sup>·(1.73 m<sup>2</sup>)<sup>-1</sup>发生风险降低46%,ESRD或肾病性死亡风险降低59%。

DELIGHT研究<sup>[20]</sup>是一项随机、双盲、国际性、多中心研究,共纳入461例T2DM合并中重度CKD患者[UACR介于30~3500 mg/g,eGFR介于25~75 ml·min<sup>-1</sup>·(1.73 m<sup>2</sup>)<sup>-1</sup>]患者并在血管紧张素转换酶抑制剂或血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂治疗基础上加用达格列净单药或联用沙格列汀,结果显示:与安慰剂比较,达格列净单药或联用沙格列汀均可有效降低T2DM合并中重度CKD患者UACR,其中治疗24周时采用达格列净单药治疗者平均UACR降低21%,而采用达格列净联合沙格列汀治疗者平均UACR降低38%,提示在血管紧张素转换酶抑制剂或血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂治疗基础上加用达格列净单药即可有效降低T2DM合并中重度CKD患者尿白蛋白水平,而联用达格列净与沙格列汀则可更好地降低其血糖和尿白蛋白水平。

EMPA-REG OUTCOME研究<sup>[21]</sup>是一项随机、双盲、安慰剂对照、国际性、多中心CVOT,共纳入7020例合并心血管疾病且eGFR>30 ml·min<sup>-1</sup>·(1.73 m<sup>2</sup>)<sup>-1</sup>的T2DM患者并在常规治疗基础上给予安慰剂或恩格列净治疗,结果显示:与安慰剂相比,在常规治疗基础上加用恩格列净可使合并心血管疾病且eGFR>30 ml·min<sup>-1</sup>·(1.73 m<sup>2</sup>)<sup>-1</sup>的T2DM患者肾脏替代治疗风险降低55%,使血肌酐倍增风险降低44%,使肾脏终点事件[新发肾病或肾病进展(进展为大量蛋白尿即UACR≥30 mg/g、血肌酐倍增、肾脏替代治疗或肾病性死亡)]发生风险降低39%,使新发蛋白尿(UACR≥30 mg/g)发生风险降低38%;进一步对EMPA-REG OUTCOME研究中的UACR进行分析发现,无论存在微量白蛋白尿(UACR介于30~300 mg/g)还是大量蛋白尿(UACR>300



mg/g), 恩格列净与安慰剂相比均能降低合并心血管疾病的 T2DM 患者尿白蛋白排泄<sup>[22]</sup>。目前, 关于恩格列净对糖尿病和非糖尿病 CKD 患者肾脏结局影响的研究——EMPA-KIDNEY 研究正在进行中。

综上, SGLT-2 抑制剂可有效降低 T2DM 患者尿白蛋白水平及包括 eGFR 持续性下降、血肌酐倍增、ESRD、肾病性死亡在内的肾脏复合终点事件发生风险<sup>[16, 18, 21, 23-24]</sup>。中华医学会糖尿病学分会、中华医学会内分泌学分会于 2020 年发布的《中国成人 2 型糖尿病合并心肾疾病患者降糖药物临床应用专家共识》推荐 T2DM 合并 CKD 患者(不论糖化血红蛋白是否达标)联合应用 SGLT-2 抑制剂以改善肾脏结局<sup>[25]</sup>;《2020 KDIGO 临床实践指南: CKD 患者的糖尿病管理》推荐二甲双胍和 SGLT-2 抑制剂作为糖尿病合并 CKD 患者的一线降糖药物<sup>[26]</sup>; 2021 年美国糖尿病协会(American Diabetes Association, ADA)指南推荐 eGFR  $\geq 30 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$  和 UACR  $\geq 300 \text{ mg/g}$  的糖尿病肾病患者应用 SGLT-2 抑制剂<sup>[27]</sup>。

需要注意的是, 虽然《2020 KDIGO 临床实践指南: CKD 患者的糖尿病管理》和 2021 年 ADA 指南均指出 eGFR  $\geq 30 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$  的 T2DM 患者可以使用 SGLT-2 抑制剂<sup>[26-27]</sup>, 但 2020 年发布的《中国成人 2 型糖尿病合并心肾疾病患者降糖药物临床应用专家共识》和 2019 年发布的《2 型糖尿病合并慢性肾脏病患者口服降糖药治疗中国专家共识(2019 年更新版)》并不推荐 eGFR  $< 45 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$  的 T2DM 患者使用 SGLT-2 抑制剂<sup>[4, 25]</sup>, 因此临床应用 SGLT-2 抑制剂时也需根据 T2DM 患者 eGFR 调整剂量<sup>[4]</sup>, 其中 eGFR  $\geq 60 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$  者不受限制,  $45 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1} < \text{eGFR} < 60 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$  者需减量, eGFR  $< 45 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$  者不推荐使用<sup>[4, 25]</sup>。

### 3 GLP-1 受体激动剂

GLP-1 受体激动剂主要通过激动 GLP-1 受体而以葡萄糖浓度依赖的方式促进胰岛素分泌、抑制胰高血糖素分泌并延缓胃排空, 同时可通过中枢性食欲抑制而减少进食量<sup>[1]</sup>。目前已在国内上市的 GLP-1 受体激动剂包括利拉鲁肽、度拉糖肽、司美格鲁肽、利司那肽、艾塞那肽、贝那鲁肽、注射用艾塞那肽微球、阿必鲁肽、聚乙二醇洛塞那肽等。

基于利拉鲁肽的 CVOT——LEADER 研究( $n=9\ 340$ )<sup>[28]</sup>次要肾脏终点事件(新发持续性大量蛋

白尿、持续性血肌酐倍增、ESRD、肾病性死亡)进行的分析发现, 利拉鲁肽与安慰剂相比能有效延缓具有心血管高风险的 T2DM 患者糖尿病肾病的发生和发展, 并可使肾脏复合终点事件发生风险降低 22%, 新发持续性大量蛋白尿发生风险降低 26%, 但 ESRD 及血肌酐倍增发生风险未见明显降低。

REWIND 研究<sup>[29]</sup>是一项针对度拉糖肽的随机对照试验, 共纳入 9 901 例 T2DM 患者, 主要终点事件是首发非致死性心肌梗死、非致死性卒中及心血管性死亡; 基于 REWIND 研究<sup>[29]</sup>次要终点事件中的肾脏复合终点事件(新发大量蛋白尿即 UACR  $> 33.9 \text{ mg/mmol}$ 、持续性 eGFR 下降  $\geq 30\%$ 、慢性肾脏替代治疗)进行的分析发现, 与安慰剂相比, 度拉糖肽可使既往发生过心血管事件或有心血管危险因素的 T2DM 患者肾脏复合终点事件发生风险降低 15%, 新发大量蛋白尿发生风险降低 23%, 持续性 eGFR 下降  $\geq 30\%$  发生风险降低 11%, 但慢性肾脏替代治疗风险未见明显降低。

针对司美格鲁肽的 CVOT——SUSTAIN-6 研究<sup>[30]</sup>通过对 3 297 例 T2DM 患者随机给予司美格鲁肽或安慰剂治疗两年发现, 司美格鲁肽与安慰剂相比能有效降低 T2DM 患者新发肾病发生率或肾病进展率。

针对利司那肽的 CVOT 即 ELIXA 研究<sup>[31]</sup>( $n=6\ 068$ )中肾脏结局进行的探索性分析发现, 利司那肽与安慰剂相比可有效降低近期有冠状动脉事件及大量蛋白尿的 T2DM 患者蛋白尿的进展, 但 eGFR 下降情况差异无统计学意义, 同时微量白蛋白尿者与正常蛋白尿者 UACR 降低情况差异亦无统计学意义。

需要指出的是, LEADER、REWIND、SUSTAIN-6、ELIXA 研究虽然均是随机对照试验、CVOT, 但均非肾脏结局研究。FLOW 研究是以肾脏结局为主要终点事件的关于司美格鲁肽对糖尿病和 CKD 患者影响的随机对照试验, 目前正在进行中。

AWARD-7 研究<sup>[32]</sup>是一项旨在比较度拉糖肽与甘精胰岛素在合并中重度 CKD (CKD 3~4 期) 的 T2DM 患者中有效性的随机对照试验, 共纳入 577 例患者, 次要终点事件涉及 eGFR、UACR, 结果显示: 度拉糖肽(1 次/周)除具有降糖作用外, 还可延缓患者 eGFR 下降。一项针对 13 例 T2DM 伴微量白蛋白尿患者的研究发现, 艾塞那肽治疗 15 周可有效降低患者 24 h 尿白蛋白水平, 且这种作用并不完全依赖于血糖控制<sup>[33]</sup>。IMAMURA 等<sup>[34]</sup>研究结果显示, 23 例 T2DM 伴糖尿病肾病患者在应用肾素-血管紧张素系统抑制剂基础上使用利拉鲁肽治疗 12 个月后

UACR 降低, eGFR 下降速度延缓, 提示利拉鲁肽可能成为治疗糖尿病肾病的潜在药物。

目前, 关于 GLP-1 受体激动剂的以肾脏结局为主要终点事件的大型前瞻性随机对照试验正在进行中, 但相关 CVOT 进行的探索性分析已发现 GLP-1 受体激动剂可改善蛋白尿<sup>[23-24, 28-31]</sup>。《中国成人 2 型糖尿病合并心肾疾病患者降糖药物临床应用专家共识》推荐 T2DM 合并 CKD 患者不论糖化血红蛋白是否达标, 若无禁忌则均应加用 SGLT-2 抑制剂, 但若患者不能使用 SGLT-2 抑制剂则建议选择具有肾脏获益证据的 GLP-1 受体激动剂<sup>[25]</sup>; 《2020 KDIGO 临床实践指南: CKD 患者的糖尿病管理》推荐经二甲双胍和 SGLT-2 抑制剂治疗后血糖仍不能达标的 T2DM 合并 CKD 患者应用 GLP-1 受体激动剂<sup>[26]</sup>; 2021 年 ADA 指南推荐 GLP-1 受体激动剂用于糖尿病肾病患者<sup>[27]</sup>。

需要注意的是, T2DM 患者应用 GLP-1 受体激动剂时同样需根据 eGFR 调整剂量<sup>[35]</sup>, 如约 6% 的利拉鲁肽经肾脏排泄, eGFR<15 ml·min<sup>-1</sup>·(1.73 m<sup>2</sup>)<sup>-1</sup> 者禁止使用; 艾塞那肽、利司那肽均以肾脏排泄为主, eGFR<30 ml·min<sup>-1</sup>·(1.73 m<sup>2</sup>)<sup>-1</sup> 者禁止使用<sup>[35]</sup>。

#### 4 小结与展望

随着新型降糖药物不断上市及越来越多的随机对照试验结果公布, 临床治疗糖尿病肾病有了更多选择, 且已有国内外指南对新型降糖药物在 T2DM 合并 CKD 患者中的应用进行了推荐。目前, 多项关于新型降糖药物的以肾脏结局为主要终点事件的大型随机对照试验正在进行中, 相信随着其研究结果公布及对新型降糖药物改善 CKD 患者肾脏结局作用机制的深入研究将为临床治疗 T2DM, 尤其是合并 CKD 的 T2DM 患者提供更多的药物选择方面的新证据, 但由于 T2DM 合并 CKD 患者 eGFR 会出现不同程度的降低, eGFR<60 ml·min<sup>-1</sup>·(1.73 m<sup>2</sup>)<sup>-1</sup> 者应用新型降糖药物可能会出现药动学和药效学改变, 因此选择新型降糖药物改善 T2DM 合并 CKD 患者肾脏结局时还应确保其安全性, 并注意在使用过程中监测不良反应的发生。

本文无利益冲突。

#### 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]. 中华糖尿病杂志, 2018, 10 (1): 4-67. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2018.01.003.
- [2] ZHANG J J, YANG L, HUANG J W, et al. Characteristics and comparison between diabetes mellitus and non-diabetes mellitus

- among chronic kidney disease patients: a cross-sectional study of the Chinese Cohort Study of Chronic Kidney Disease (C-STRIDE) [J]. *Oncotarget*, 2017, 8 (63): 106324-106332. DOI: 10.18632/oncotarget.22368.
- [3] ZHANG L, LONG J, JIANG W, et al. Trends in chronic kidney disease in China [J]. *New Engl J Med*, 2016, 375 (9): 905-906. DOI: 10.1056/NEJMc1602469.
- [4] 中国医师协会内分泌代谢科医师分会. 2 型糖尿病合并慢性肾脏病患者口服降糖药治疗中国专家共识 (2019 年更新版) [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2019, 35 (6): 447-454.
- [5] ROSENSTOCK J, PERKOVIC V, JOHANSEN O E, et al. Effect of linagliptin vs placebo on major cardiovascular events in adults with type 2 diabetes and high cardiovascular and renal risk: the CARMELINA randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2019, 321 (1): 69-79. DOI: 10.1001/jama.2018.18269.
- [6] GROOP P H, COOPER M E, PERKOVIC V, et al. Linagliptin lowers albuminuria on top of recommended standard treatment in patients with type 2 diabetes and renal dysfunction [J]. *Diabetes Care*, 2013, 36 (11): 3460-3468. DOI: 10.2337/dc13-0323.
- [7] COOPER M E, PERKOVIC V, MCGILL J B, et al. Kidney disease end points in a pooled analysis of individual patient-level data from a Large clinical trials program of the dipeptidyl peptidase 4 inhibitor linagliptin in type 2 diabetes [J]. *Am J Kidney Dis*, 2015, 66 (3): 441-449. DOI: 10.1053/j.ajkd.2015.03.024.
- [8] GROOP P H, COOPER M E, PERKOVIC V, et al. Linagliptin and its effects on hyperglycaemia and albuminuria in patients with type 2 diabetes and renal dysfunction: the randomized MARLINA-T2D trial [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2017, 19 (11): 1610-1619. DOI: 10.1111/dom.13041.
- [9] MOSENZON O, LEIBOWITZ G, BHATT D L, et al. Effect of saxagliptin on renal outcomes in the SAVOR-TIMI 53 trial [J]. *Diabetes care*, 2017, 40 (1): 69-76. DOI: 10.2337/dc16-0621.
- [10] MOHSEN M, ELBERRY A A, MOHAMED RABEA A, et al. Saxagliptin and vildagliptin lowered albuminuria in patients with diabetes and hypertension independent on glycaemic control [J]. *Int J Clin Pract*, 2020; e13769. DOI: 10.1111/ijcp.13769.
- [11] TANI S, NAGAO K, HIRAYAMA A. Association between urinary albumin excretion and low-density lipoprotein heterogeneity following treatment of type 2 diabetes patients with the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, vildagliptin: a pilot study [J]. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2013, 13 (6): 443-450. DOI: 10.1007/s40256-013-0043-2.
- [12] MORI H, OKADA Y, ARAO T, et al. Sitagliptin improves albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *J Diabetes Investig*, 2014, 5 (3): 313-319. DOI: 10.1111/jdi.12142.
- [13] HATTORI S. Sitagliptin reduces albuminuria in patients with type 2 diabetes [J]. *Endocr J*, 2011, 58 (1): 69-73. DOI: 10.1507/endocrj.k10e-382.
- [14] CORNEL J H, BAKRIS G L, STEVENS S R, et al. Effect of sitagliptin on kidney function and respective cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: outcomes from TECOS [J]. *Diabetes care*, 2016, 39 (12): 2304-2310. DOI: 10.2337/dc16-1415.

- [ 15 ] SAKATA K, HAYAKAWA M, YANO Y, et al. Efficacy of alogliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, on glucose parameters, the activity of the advanced glycation end product ( AGE ) -receptor for AGE ( RAGE ) axis and albuminuria in Japanese type 2 diabetes [ J ] . *Diabetes Metab Res Rev*, 2013, 29 ( 8 ) : 624-630. DOI: 10.1002/dmrr.2437.
- [ 16 ] PERKOVIC V, JARDINE M J, NEAL B, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy [ J ] . *New Engl J Med*, 2019, 380 ( 24 ) : 2295-2306. DOI: 10.1056/NEJMoa1811744.
- [ 17 ] NEAL B, PERKOVIC V, MAHAFFEY K W, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes [ J ] . *New Engl J Med*, 2017, 377 ( 7 ) : 644-657. DOI: 10.1056/NEJMoa1611925.
- [ 18 ] HEERSPIK H J L, STEFANSSON B V, CORREA-ROTTER R, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease [ J ] . *New Engl J Med*, 2020, 383 ( 15 ) : 1436-1446. DOI: 10.1056/NEJMoa2024816.
- [ 19 ] MOSENZON O, WIVIOTT S D, CAHN A, et al. Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: an analysis from the DECLARE-TIMI 58 randomised trial [ J ] . *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2019, 7 ( 8 ) : 606-617. DOI: 10.1016/S2213-8587 ( 19 ) 30180-9.
- [ 20 ] POLLOCK C, STEFANSSON B, REYNER D, et al. Albuminuria-lowering effect of dapagliflozin alone and in combination with saxagliptin and effect of dapagliflozin and saxagliptin on glycaemic control in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease ( DELIGHT ) : a randomised, double-blind, placebo-controlled trial [ J ] . *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2019, 7 ( 6 ) : 429-441. DOI: 10.1016/S2213-8587 ( 19 ) 30086-5.
- [ 21 ] WANNER C, INZUCCHI S E, LACHIN J M, et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes [ J ] . *New Engl J Med*, 2016, 375 ( 4 ) : 323-334. DOI: 10.1056/NEJMoa1515920.
- [ 22 ] CHERNEY D Z I, ZINMAN B, INZUCCHI S E, et al. Effects of empagliflozin on the urinary albumin-to-creatinine ratio in patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease: an exploratory analysis from the EMPA-REG OUTCOME randomised, placebo-controlled trial [ J ] . *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2017, 5 ( 8 ) : 610-621. DOI: 10.1016/S2213-8587 ( 17 ) 30182-1.
- [ 23 ] WELDEGIORGIS M, DE ZEEUW D, HEERSPIK H J L. Renal end points in clinical trials of kidney disease [ J ] . *Current Opin Nephrol Hypertens*, 2015, 24 ( 3 ) : 284-289. DOI: 10.1097/MNH.0000000000000118.
- [ 24 ] STANDL E, SCHNELL O. Treatment paradigm shifting implications of recent cardiovascular outcome trials: core insights on the brink of the 2020ies [ J ] . *Diabetes Res Clin Pract*, 2020, 161: 108054. DOI: 10.1016/j.diabetes.2020.108054.
- [ 25 ] 中华医学会糖尿病学分会, 中华医学会内分泌学分会. 中国成人 2 型糖尿病合并心肾疾病患者降糖药物临床应用专家共识 [ J ] . *中华糖尿病杂志*, 2020, 12 ( 6 ) : 369-381. DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20200419-00233.
- Chinese Diabetes Society, Endocrinology Branch of Chinese Medical Association. Expert consensus on glucose-lowering pharmacotherapies in Chinese adults with type 2 diabetes and cardiovascular disease or chronic kidney disease [ J ] . *Chinese Journal of Diabetes Mellitus*, 2020, 12 ( 6 ) : 369-381. DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20200419-00233.
- [ 26 ] Kidney Disease: Improving Global Outcomes Diabetes Work Group. KDIGO 2020 clinical practice guideline for diabetes management in chronic kidney DISEASE [ J ] . *Kidney Int*, 2020, 98 ( 4S ) : S1-S115. DOI: 10.1016/j.kint.2020.06.019.
- [ 27 ] American Diabetes Association. 11. Microvascular complications and foot care: standards of medical care in diabetes-2021 [ J ] . *Diabetes Care*, 2021, 44 ( Suppl 1 ) : S151-S167. DOI: 10.2337/dc21-S011.
- [ 28 ] MANN J F E, ØRSTED D D, BROWN-FRANSEN K, et al. Liraglutide and renal outcomes in type 2 diabetes [ J ] . *New Engl J Med*, 2017, 377 ( 9 ) : 839-848. DOI: 10.1056/NEJMoa1616011.
- [ 29 ] GERSTEIN H C, COLHOUN H M, DAGENAIS G R, et al. Dulaglutide and renal outcomes in type 2 diabetes: an exploratory analysis of the REWIND randomised, placebo-controlled trial [ J ] . *Lancet*, 2019, 394 ( 10193 ) : 131-138. DOI: 10.1016/S0140-6736 ( 19 ) 31150-X.
- [ 30 ] MARSO S P, BAIN S C, CONSOLI A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes [ J ] . *New Engl J Med*, 2016, 375 ( 19 ) : 1834-1844. DOI: 10.1056/NEJMoa1607141.
- [ 31 ] MUSKIEET M H A, TONNEIJCK L, HUANG Y, et al. Lixisenatide and renal outcomes in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome: an exploratory analysis of the ELIXA randomised, placebo-controlled trial [ J ] . *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2018, 6 ( 11 ) : 859-869. DOI: 10.1016/S2213-8587 ( 18 ) 30268-7.
- [ 32 ] TUTTLE K R, LAKSHMANAN M C, RAYNER B, et al. Dulaglutide versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes and moderate-to-severe chronic kidney disease ( AWARD-7 ) : a multicentre, open-label, randomised trial [ J ] . *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2018, 6 ( 8 ) : 605-617. DOI: 10.1016/S2213-8587 ( 18 ) 30104-9.
- [ 33 ] ZHANG H, ZHANG X, HU C, et al. Exenatide reduces urinary transforming growth factor- $\beta$  1 and type IV collagen excretion in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria [ J ] . *Kidney Blood Press Res*, 2012, 35 ( 6 ) : 483-488.
- [ 34 ] IMAMURA S, HIRAI K, HIRAI A. The glucagon-like peptide-1 receptor agonist, liraglutide, attenuates the progression of overt diabetic nephropathy in type 2 diabetic patients [ J ] . *Tohoku J Exp Med*, 2013, 231 ( 1 ) : 57-61. DOI: 10.1620/tjem.231.57.
- [ 35 ] 纪立农, 邹大进, 洪天配, 等. GLP-1 受体激动剂临床应用专家指导意见 [ J ] . *中国糖尿病杂志*, 2018, 26 ( 5 ) : 353-361. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6187.2018.05.001.

( 收稿日期: 2021-01-11; 修回日期: 2021-02-07 )

( 本文编辑: 鹿飞飞 )